

31635

**SALBUTAMOL SÜLFAT MİKROKAPSÜLLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Müzeyyen GÜLLÜK - DEMİREL

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

Danışman: Yrd. Doç. Dr. E. Yasemin YAZAN

Ağustos 1993

31635

**SALBUTAMOL SÜLFAT MİKROKAPSÜLLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Müzeyyen GÜLLÜK - DEMİREL

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

Danışman: Yrd. Doç. Dr. E. Yasemin YAZAN

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Ağustos 1993

Müzeppen GÜLLÜK - DEMİREL'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "SALBUTAMOL SÜLFAT MİKROKAPSÜLLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

24.09.1993

Üye:

Üye:

Üye:

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
24.09.1993.....gün ve 227/589 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü



Prof. Dr. Nurettin Başaran
Enstitü Müdürü

ÖZET

Çalışmanın ana amacı, oldukça kısa plazma yarı ömre sahip semptomimetik bir amin olan salbutamol sülfat'ın salım hızını mikrokapsülleme yöntemi ile yavaşlatmaktır.

Mikroenkapsülasyon çalışması, faz ayrışması yöntemi (koaservasyon) ne göre 1:1 çekirdek-çeper oranı kullanılarak yapılmıştır. Polimer olarak etil selüloz kullanılarak hazırlanan salbutamol sülfat mikrokapsüllerinin in vitro salım hızı, saf etken madde ve mikrokapsüllerle hazırlanan iki ayrı tablet formülasyonu ve piyasa tableti ile karşılaştırılmış ve kinetik olarak değerlendirilmiştir. İn vitro salım deneylerinde, USP XXII döner sepet yöntemi ile UV-spektrofotometrik miktar tayini kullanılmıştır.

Mikrokapsülleme ile salım hızının kontrol altında tutulabileceği, oysa hazırlanan tabletlerin benzer sonuç göstermediği saptanmıştır.

SUMMARY

The purpose of this study is to slow down the release rate of salbutamol sulphate, which is a sympathomimetic amine having a rather short plasma half-life, through microencapsulation.

Microencapsulation was achieved using 1:1 core-shell ratio with phase-separation (coacervation) method. The in vitro release rate experiments were carried on the microcapsules prepared using ethyl cellulose and compared with the results of intact material, the tabletted microcapsules and a commercial tablet. In vitro release rate experiments were performed using USP XXII rotating basket method and UV-spectrophotometric quantification.

It was found that the release rate can be controlled through microencapsulation however tabletted microcapsules do not show similar results.

TEŞEKKÜR

Bizlere her konuda yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can BAŞER'e,

Çalışmalarım sırasında büyük bir anlayış ve iyi niyetle her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen Hocam, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erden GÜLER'e,

Bu çalışmanın yürütülmesinde baştan bu yana beni yönlendiren, engin bir anlayış ve iyi niyet göstererek her zaman yardımcı olan, değerli bilgilerini ve hoşgörülerini benden esirgemeyen Danışman Hocam, Yrd. Doç. Dr. Sayın Yasemin YAZAN'a,

Her türlü imkanlarından yararlandığım Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi personeline,

Yardımlarından dolayı Anadolu Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü Öğr. Grv. Sayın Tuncay DÖĞEROĞLU'na,

Bilgisayar Destekli Eğitim Birimi'nden Sayın Murat ŞAHİN'e,

Her zaman desteğini hissettiğim eşim Sedat DEMİREL'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KURAMSAL KISIM	2
2.1. Mikroenkapsülasyon	2
2.1.1. Tanımı ve tarihçesi	2
2.1.2. Mikrokapsüllemenin kullanım alanları	3
2.1.3. Mikrokapsül hazırlamak için kullanılan kaplama maddeleri	6
2.1.4. Mikrokapsül hazırlama yöntemleri	8
2.1.5. Mikrokapsüllerden etken maddenin çıkışı	15
2.1.6. Mikrokapsüllerin saklanması	16
2.2. Salbutamol Sülfat	17
2.2.1. Fiziksel özellikleri	17
2.2.2. Kimyasal özellikleri	17
2.2.3. Salbutamol sülfat'ın stabilitesi	20
2.2.4. Salbutamol sülfat'ın farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri	22
3. DENEYSEL KISIM	24
3.1. Araç ve Gereçler	24
3.1.1. Kullanılan maddeler	24
3.1.2. Kullanılan aletler	24
3.2. Yöntemler ve Deneyler	25
3.2.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler	25
3.2.2. Mikroenkapsülasyon	28
3.2.3. Tabletler	29
3.2.4. İn vitro çözünme hızı deneyleri	31

4. BULGULAR	33
4.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları	33
4.1.1. Salbutamol sülfat'ın standartlara uygunluğu	33
4.1.2. Salbutamol sülfat'ın çalışma koşullarındaki stabilitesi	36
4.1.3. Salbutamol sülfat'ın miktar tayini için kullanılan yöntem	37
4.1.4. Etil selüloz'un standartlara uygunluğu	39
4.2. Mikrokapsülleme Deneylerinin Bulguları	41
4.2.1. Mikrokapsüllerin özellikleri	41
4.3. Tabletler Üzerinde Yapılan Deneylere Ait Bulgular	41
4.3.1. Tabletlerde yapılan kalite kontrolleri	41
4.4. İn Vitro Çözünme Hızı Deneylerinin Bulguları	43
5. GENEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR	50
5.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneyler	50
5.2. Miktar Tayinleri	50
5.3. Salbutamol Sülfat Mikrokapsüllerinin Hazırlanmaları	51
5.4. Tabletler Üzerinde Yapılan Deneyler	52
5.5. İn Vitro Salım	52
KAYNAKLAR DİZİNİ	55
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Mikrokapsüllemenin şematik gösterimi	9
2.2. Wurster akışkanlaştırılmış yatak yöntemi ile kaplama aleti	12
2.3. Çok delikli döner silindir aleti	14
4.1. Salbutamol sülfat'ın ince tabaka kromatogramı	33
4.2. Salbutamol sülfat'ın sulu çözeltisinin U.V. spektrumu	34
4.3. Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asitteki U.V. spektrumu	34
4.4. Salbutamol sülfat'ın potasyum bromür diskle I.R. spektrumu	35
4.5. Salbutamol sülfat'ın partikül boyut dağılımı	36
4.6. Salbutamol sülfat'ın stabilite bulgularına ilişkin kromatogram	37
4.7. Salbutamol sülfat'ın su içindeki standart eğrisi	37
4.8. Salbutamol sülfat'ın çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda 226 nm dalga boyundaki standart eğrisi	38
4.9. Salbutamol sülfat'ın çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda 276 nm dalga boyundaki standart eğrisi	39
4.10. Etil selüloz'un U.V. spektrumu	40
4.11. Etil selüloz'un potasyum bromür diskle I.R. spektrumu	40
4.12. Salbutamol sülfat ile mikrokapsüllerinin ve piyasa tableti ile mikrokapsül tabletlerinin salım profilleri	44
4.13. Piyasa tableti ve mikrokapsüller ile hazırlanan tabletlerin sıfır derece kinetik ile salınımı	48
4.14. Salbutamol sülfat ve mikrokapsüllerinin Q-Square root of time kinetiği ile salınımı	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Salbutamol sülfat'ın çözünürlüğü	35
4.2. Salbutamol sülfat'ın su içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	38
4.3. Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde, 226 nm dalga boyundaki standart eğrisine ait değerler	38
4.4. Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde, 276 nm dalga boyundaki standart eğrisine ait değerler	39
4.5. Faz ayrışması yöntemi ile hazırlanan mikrokapsüllerin verimi	41
4.6. Hazırlanan mikrokapsüllerde etken madde miktarı	41
4.7. Tabletlerdeki etken madde miktarı	42
4.8. Tabletlerin çap/yükseklik (d/h) değerleri	42
4.9. Tabletlerin ağırlık sapmasına ait değerler	42
4.10. Tabletlerin ortalama sertlik değerleri	43
4.11. Tabletlerin ufalanma, aşınma kontrolüne ait değerler	43
4.12. Salbutamol sülfat'ın, saf madde, mikrokapsülleri ve piyasa tableti ile mikrokapsül tabletlerinden salınan kümülatif yüzde miktarları ile standart hataları	45
4.13. Etken madde, deneysel tablet formülasyonu, piyasa tableti ve mikrokapsülün çözünme hızı kinetiklerinin matematiksel modellere uyumu çalışmalarının bulguları	46
4.14. Sıfır derece kinetiğine ait değerler	47
4.15. Q-Square root of time kinetiğine ait değerler	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya literatüründe mikroenkapsülasyon çalışmaları bindokuzyüz ellili yılların sonuna doğru başlamış olup, bugün ise birçok alanda başarı ile uygulanmaktadır. Mikroenkapsülasyonun çok çeşitli alanlarda kullanılmasının nedeni, kullanılan maddenin özelliklerini daha elverişli hale getirmesidir. Bu nedenle özellikle ilaç ve kozmetik endüstrisinde yaygın kullanım alanı bulmuştur (33,15). İlaç endüstrisindeki geniş kullanım amaçları içerisinde en önemlisi ilaçların salınımının kontrol altına alınabilmesidir.

Mikrokapsül, katı veya sıvı partikül halindeki çekirdek maddenin, inert monomer veya polimer olan çeper maddesi ile kaplanmış şeklidir ve bu çeper maddesi, çekirdek maddenin salım hızını kontrol altında tutabilir.

Salbutamol sülfat, beta-2-adrenerjik reseptörlere direkt etki eden oldukça etkili sempatomimetik bir ajandır. Bronkodilatör etkisi kalbe olan etkisinden üstün olduğu için astım tedavisinde tercih edilir (6). Ayrıca geçici solunum tıkanıklığı hastalığında da kullanılır (2). Salbutamol sülfat oral alınımını takiben çok iyi absorbe olur ve 2,5 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Plazma yarı ömrü ise oral alınımdan sonra 2.7-5 saattir. Oral terapi için başlangıç dozu günde 3-4 defa 2 veya 4 mg'dir. Daha sonraki dozlar hastanın tolerans ve cevabına göre ayarlanır (2). Bu sık ilaç kullanımı, salım hızı kontrol altına alınarak önlenebilir.

Bu nedenle, kontrollü salım amaçlandığından, salbutamol sülfat'ın mikroenkapsülasyonu düşünülmüştür. Bu amaçla etil selüloz kullanılarak 1:1 çekirdek-çeper oranında, salbutamol sülfat mikrokapsülleri hazırlanmış ve in vitro salım hızı incelenmiştir. Daha sonra bu salım hızı, saf etken maddenin ve mikrokapsüller ile hazırlanan iki ayrı tablet formülasyonunun ve piyasa tabletinin salım hızları ile karşılaştırılmıştır.

2. KURAMSAL KISIM

2.1. Mikroenkapsülasyon

2.1.1. Tanımı ve tarihçesi

Toz tanecikler veya sıvı zerreciklerin üstlerinin uygun maddelerle farklı kalınlıklarda kaplanmış şekillerine mikrokapsül denilmektedir (25). Mikroenkapsülasyon terimi ise bu sıvı veya katı partiküllerin kaplama işlemini anlatmak için kullanılır. Bu partiküllerin çapları birkaç mikrondan 5000 mikrona kadar değişebilir (33). Mikrokapsülleme işleminde kaplanacak maddeye çekirdek, kaplama için kullanılan inert monomer veya polimer maddeye ise çeper maddesi denir.

Bazı farmasötik maddelerin ve preparatların kaplama gereksinmesinden dolayı 19. yüzyılda ilk çalışmalar yapılmış ve tabletler draje haline getirilmeye başlanmıştır (33).

1924 yılında Almanya'da balık yağı, hint yağı, demir sakkarat ve kalsiyum fosfat gibi bazı sıvı ve katı maddelerin jelatinle kapsüllenmesini içeren bir patent alınmıştır. Bu patentte açıklanan yöntem göre, bu yağ veya tozlar jelatin çözeltisi içinde dağıtılıp, soğuk benzen içine damlatılarak, damlanın katılaşması sağlanmaktadır (17).

Sıvı yağların kapsüllenmesindeki amaç, stabilitelerinin sağlanmasının yanı sıra taşıma, kullanım, vb. gibi kolaylıklar için katı ürünler haline dönüştürülebilmesidir (20).

Bugünkü anlamda mikrokapsül çalışmalarının başlaması ise National Cash Register Company kuruluşunun bir araştırması ile başlamıştır. Bu kuruluşun iki bilimsel araştırmacısı olan Green ve Schleicher, "karbonsuz karbon kağıdı" geliştirirken mikrokapsülasyonun ilk uygulamasını yapmış ve bindokuzyüz ellili yılların sonuna doğru yağların koaservasyon tekniği ile kaplanabileceğinin bulunması sonucu NCR (karbon gerektirmeyen) kağıt daha mükemmel hale getirilmiştir (15). 1954 yılında alınan bu ilk patentlerde önerilen yöntem göre, birbirleri ile karşılaşınca renk veren iki kimyasal maddeden biri mikrokapsül haline getirilmekte ve bu maddeler ayrı ayrı, bir veya daha fazla kağıt üzerine tespit edilmektedir. Örneğin daktilo makinesinin tuşu ile mekanik etki sonucu mikrokapsüller parçalanınca, açığa çıkan maddeler (organik sıvı) ile diğer renk veren madde karışıp renk vermektedir. Böylece kopya kağıdı olmaksızın yazıların bir çok kopyası elde edilmektedir

(17).

Bu nedenle, mikrokapsülasyon ile ilgili ilk çalışma ve yayınlar Amerika Birleşik Devletleri'nden Green ve Schleicher'e aittir (31).

Daha sonraları ise Wurster, geliştirdiği akışkan yatak yöntemi ile toz ve kapsüllerin kaplanması konusunda, ilaç endüstrisinde devrim yaratmıştır (17).

Bugün mikrokapsülasyon her alanda başarı ile uygulanmakta olup bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

2.1.2. Mikrokapsüllemenin kullanım alanları

Başlangıçta sınırlı sayıda kullanım alanı olan mikroenkapsülasyon kavramı, son yıllarda gerek ilaç ve kozmetik endüstrilerinde gerekse gıda, boya sanayi gibi daha birçok alanda kullanım olanağı bulmuştur (62).

Mikrokapsüller ilaç endüstrisinde çeşitli dozaj şekillerinde kullanılabilirler: tozlar, sert jelatin kapsüller, sıvı oral süspansiyonlar, sert veya çiğneme tabletleri, merhemler, kremler, losyonlar, plasterler, supozituarlar ve uzun etkili preparatlar (5). Kozmetik endüstrisindeki kullanım alanları arasında şampuanlar, kremler, sabunlar, deodoranlar, rujlar, tırnak cilasını çıkarmak için kullanılan preparatlar, depilatuarlar, saç boyamak ve kıvırmak için kullanılan preparatlar, makyaj çıkarıcılar ve köpüklü banyo yağları vardır (15).

Mikrokapsüllerin diğer uygulama alanları arasında tıp, veterinerlik, tarım, besin endüstrisi, yapıştırıcı madde endüstrisi, fotoğraf endüstrisi, baskı ile kayıt işlemleri, roket yakıtları, boya ve kauçuk sanayii yer almaktadır (17).

2.1.2.1. Mikrokapsüllemenin ilaç endüstrisinde kullanım amaçları

a) İlacın kötü tad ve kokusunu maskeleyerek

Etken maddelerin hoş olmayan koku ve tadları mikrokapsülleme ile kaplanarak gizlenebilir. Böylece kullanım kolaylığı sağlanmış olur. Hatta uygun kaplama maddesi kullanılarak çiğneme tabletleri de yapılabilir. Örneğin, penisilin G, sulfizoksazol, asetaminofen ve yarı-sentetik penisilinlerin kötü tadları, mikrokapsül lenerek, süspansiyon şekline sokulunca gizlenmiştir (5).

b) Toz veya sıvıların katı halde akıcılığını arttırmak

Toz veya sıvı halde olan etken maddeler, mikrokapsülleme yöntemi ile kaplandığında, akıcılık özellikleri de artar. Bununla birlikte bu etken maddelerden direkt olarak tablet basma olanağı da artar. Ayrıca akıcılığı

arttırılmış olan tozlar sert jelatin kapsüllere de kolaylıkla doldurulabilir (62,3).

Nitekim mikroenkapsüle edilmiş vitamin A palmitat'ın akıcılığının arttığı bildirilmiştir (5).

Mikrokapsülleme ile akıcılığı artırılan toz karışımların süspande edilebilme kabiliyetleri de artar. Buna örnek olarak niasin, riboflavin, tiyamin hidroklorür ve demir fosfat karışımı gösterilebilir (5).

c) İlacın dayanıklılığını arttırmak

İlaçlar zamanla nem, oksijen, ışık, ısı gibi dış ve etken maddeler veya yardımcıları arası geçimsizlik gibi iç etkenler nedeniyle değişime uğrarlar ve dayanıklılıkları bozulur. Değişik koşullardan kolayca etkilenerek bozulan katı ve sıvı etken maddeler uygun polimerlerle kaplanarak dayanıklılıkları arttırılabilir. Örneğin vitamin A palmitat, yağda çözünen ve yağlı çözeltisi havanın oksijenine karşı çok hassas bir maddedir. Mikrokapsül haline konmuş ve mısır yağında çözülmüş olan vitamin A oksidasyona karşı direnç kazandığı bu yağda, hem serbest halde hem de mikrokapsül halinde bulunduran vitamin A palmitat 45°C da %75 bağıl nemde bırakıldığı zaman, kaplanmamış olanların %30'u, yedi günde bozulduğu halde, mikrokapsüllenmiş olanlar aynı süre içinde %3 oranında bozulmaktadır (5).

Stabilite açısından büyük problemler çıkaran askorbik asit de etil selüloz ile mikrokapsül haline sokularak dayanıklılığı arttırılmıştır (25).

Askorbil monostearat'ın havada oksidasyonla parçalanması mikrokapsüllenmesi ile azaltılmıştır (52).

Ayrıca L-dopa, demir-II-sitrat, asetil salisilik asit, sitrik asit, kolin tartarat gibi maddelerin dayanıklılığı da mikrokapsülleme ile arttırılmaktadır (17).

Katı ve sıvı etken maddeler dışında uçucu yağlar ve parfümler de, kozmetikte mikrokapsülleme ile toz haline getirilerek, hem dış etkenlerden korunmuş, hem de uçuculukları kontrol altına alınarak elverişli uygulama koşulları elde edilmiştir.

Upjohn firması tarafından patenti alınan bir kozmetik üründe, gül yağı, jelatin ve etil alkol kullanılarak mikrokapsüllenmiştir (55).

d) İlaçlar arasındaki geçimsizliği önlemek

Bazı ilaçlar biraraya geldiklerinde geçimsizlik gösterebilirler. Bu da o etken maddenin etkisinin azalmasına veya toksisite kazanmasına (toksik etki göstermesine) neden olabilir. Farmasötik dozaj şeklindeki geçimsizlik fiziksel veya kimyasal olabilir. Birbirleri arasında fiziksel ve kimyasal geçimsizlik olan

bu ilaçlardan bir veya ikisi ayrı ayrı mikrokapsül haline getirilerek, aralarındaki temas, dolayısıyla geçimsizlik önlenir.

Bu amaçla asetil salisilik asit, klorfeniramin maleat, bromfeniramin maleat, kalsiyum pantotenat, sistein, D-propoksifen HCl, demir-II-sitrat, demir-II-fumarat, demir-II-sülfat, kolin tartarat, B₁, B₂, B₆ ve B₁₂ vitaminleri, C vitamini gibi maddeler mikrokapsül haline getirilmişlerdir (62).

Klorfeniramin maleat, asetil salisilik asit ile geçimsizdir; onun hidrolizini hızlandırır. Ancak her ikisinde mikrokapsül halinde kaplanıp bir araya getirilirse bu geçimsizlik ortadan kalkar (5).

Klorlanmış fenoller ve neomisin sülfat gibi antibakteriyeller sabun ile uzun süre temasta kaldığı zaman geçimsizlik gösterirler, mikrokapsülleme ile bu maddeler yanyana konabilir (24).

e) İlacın kontrollü salımını sağlamak

Mikrokapsülleme ile ilaçların salımı kontrol altına alınabilir. Bir ilacın etki süresi, o ilacın kan ve dokulardaki konsantrasyonunun zamana göre değişimine bağlıdır. İlaçların kan ve dokularda kalma süreleri, dozu ve biyolojik yarılanma süresi ile belirlenmiştir. Yarılanma süresi kısa olan ve çabuk absorbe edilen ilaçlarda, etken maddenin açığa çıkması, dolayısıyla absorpsiyonu, kontrol edilebilirse, bu ilaçların kandaki düzeyi ve etki süresi de kontrol altına alınmış olur.

Etken maddenin absorpsiyonu kontrol altına alınınca, kandaki ilaç konsantrasyonunun uzun süre belirli bir düzeyin üstüne çıkmaması ve altına inmemesi sağlanmış olur. Böylece absorpsiyon ile eliminasyon arasında denge kurularak etkinin uzun süre devamı sağlanır. Sürekli etki yanında ilacın kandaki konsantrasyonlarının ani yükselmeleri de önleneceğinden, ilaçların yan veya toksik etki gibi zararlı etkileri de azaltılmış veya giderilmiş olur (17).

Bu nedenlerle mikrokapsülleme, özellikle kronik olarak kullanılan, fakat nispeten kısa yarılanma ömrüne sahip ve günde bir kaç sefer alınması gereken ilaçlar için uygundur (19).

Bu konuda yapılmış olan birçok araştırma ilaçların mikrokapsülleme yöntemi ile kontrollü salındığını göstermiştir. Lippold ve ark. (30), polioksietilen içeren Eudragit RS/PM ve etil selüloz membranlarından kloramfenikol veya karbutamid'in kontrollü salındığını belirtmişlerdir.

John ve ark. (28) bitolterol'ün farklı çeper miktarları ile mikrokapsüllenmesi sonucu, kontrollü salımını ve köpeklerde bronkodilatör etkisini incelemiş ve ilaç salımının birinci derece kinetiğe uyduğunu saptamıştır.

Kassem ve ark. (29) tiyamin hidroklorür'ü etil selüloz ve balmumu ile

kazan yöntemini kullanarak mikrokapsüllemiş ve kontrollü salımın sağlandığını bulmuşlardır.

Scheu ve ark. (48) ise, radyoaktif olarak işaretledikleri, suda çözünebilen amarant, altın sodyum tiyosülfat ve sodyum klorür'ü etil selüloz ile kaplayarak parenteral yolla kullanmışlar ve mikrokapsüllerin parenteral dozaj şeklinde de kontrollü salım sağlayabileceğini göstermişlerdir.

Bunlardan başka asetil para amino fenol (APAP), asetil salisilik asid, aminofilin, klorfeniramin maleat, kodein fosfat, demir-II-fumarat, nitrofurantoin, noskapin, fenilefrin HCl, fenilpropanol amin, fenobarbital ve sülfonamidler gibi ilaçlar uygun polimerler ve yöntemlerle mikrokapsül haline getirilerek etki süreleri uzatılmıştır (17).

2.1.3. Mikrokapsül hazırlamak için kullanılan kaplama maddeleri

Mikrokapsüllerin çok çeşitli alanlarda kullanılmalarının nedeni, kullanılan maddelerin özelliklerini daha elverişli hale getirmeleridir. Özelliklerin değiştirilebilmesi, kullanılan kaplama maddesi ile doğrudan ilgilidir. Bu nedenle kaplama maddesinin seçiminde şu noktalar iyi düşünülmelidir: maddenin ne amaçla kaplanacağı, kaplanacak olan maddenin özellikleri ve mikrokapsül yapımında hangi yöntemin kullanılacağı. Kullanılan çekirdek maddenin hangi özellikte olması isteniyorsa, buna en uygun kaplama maddesinin ve mikrokapsülleme yönteminin seçilmesi gerekir.

Örnek olarak çekirdek maddenin neme karşı daha dayanıklı olması isteniyor ise, kaplama maddesinin hidrofobik özellikte olmasına dikkat edilmelidir (39).

Çekirdek maddenin cinsine ve kaplamanın amacına göre çeşitli kaplama maddeleri kullanılabilir. Kaplama maddesi herşeyden önce; çekirdeğe yapışabilmeli, çekirdek maddesi ile geçimli olmalıdır. İnce fakat esnek, geçirgen ve dayanıklı bir kaplama yapabilmeli, toksik olmamalıdır (4).

İlaç endüstrisinde kullanılan bazı kaplama maddeleri (4):

a) Suda çözünen kaplama maddeleri

Arap zımkı

Hidroksi etil selüloz

Jelatin

Karboksi metil selüloz

Metil selüloz

Nişasta
Poliakrilik asit
Polivinil alkol
Polivinil pirolidon

b) Suda çözünmeyen kaplama maddeleri

Etil selüloz
Poliamid
Polietilen
Polietilen vinil asetat
Polimetakrilat
Polipropilen
Selüloz asetat
Selüloz nitrat
Silikonlar

c) Mumlar-lipidler

Balmumu
Gliseril laurat
Gliseril miristat
Gliseril palmitat
Gliseril stearat
Karnauba mumu
Laurik asit
Miristil alkol
Palmitik asit
Parafin
Setil alkol
Spermaçet
Stearik asit
Stearil alkol

d) Barsakta çözünen kaplama maddeleri

Selüloz asetat butirat
Selüloz asetat ftalat
Selüloz asetat süksinat
Stiran malein anhidrid kopolimeri
Şellak

Bu kaplama maddeleri, katı ve sıvı maddeler ile çözelti, süspansiyon veya emülsiyon şekline getirilmiş maddelerinde kaplanmasına olanak sağlar.

Çeper maddenin kalınlığı, çekirdek-çeper oranına ve çekirdek maddenin partikül iriliğine bağlıdır.

2.1.4. Mikrokapsül hazırlama yöntemleri

Mikrokapsül hazırlamada çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler, çekirdek madde ile kaplama maddesinin özelliklerine ve mikrokapsülün kullanım amacına göre saptanır. Bu nedenle kullanılacak olan yöntem belirlenirken çekirdek maddenin çözünürlüğü ve fiziksel özellikleri; çekirdek maddenin çözücüler ve kaplama maddesi ile etkileşmesi; istenilen mikrokapsülün iriliği; mikrokapsülün istenen substrata bağlanma şekli ve çekirdek maddenin istenilen salım mekanizması gözönüne alınır (39).

İlaç endüstrisinde en çok kullanılan mikroenkapsülasyon yöntemleri şunlardır:

- 1- Faz ayrışması-Koaservasyon yöntemi
- 2- Mekanik yöntem
- 3- Elektrostatik yöntem
- 4- Yüzeylearası polimerizasyon yöntemi

2.1.4.1. Faz ayrışması (koaservasyon) yöntemi ile mikrokapsülleme

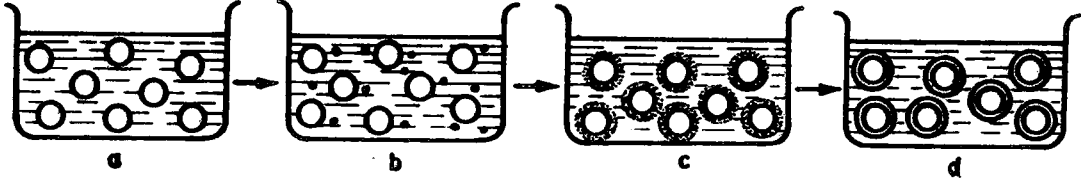
Faz ayrışması (koaservasyon), mikrokapsülleme yöntemleri içinde en çok kullanılan ve en iyi sonuç veren yöntemdir. Çalışmamızda kullanılan yöntem de budur. Kolloid kimyasında koaservasyon denince, bir polimer çözeltisinde herhangi bir etki ile polimerin çözünürlüğünün azalarak polimerce zengin sıvı damlacıklarının ortamdaki ayrılıp ortama karışmayan ayrı bir faz oluşturması anlaşılır.

Koaservasyon terimini kolloid kimyasında ilk kez kullananlar Kruyt ve Bungenberg de Jong'dur (31). Bu araştırmacılar koaservasyon terimini sadece sulu ortamda çözünen polimerlerden faz ayrışması olayı için kullanmışlardır. Fakat bugün aynı terim organik çözücülerde çözülmüş polimerlerden faz ayrışması olayı için de kullanılmaktadır.

Koaservasyon genel olarak a) basit, b) kompleks olmak üzere iki çeşittir.

Koaservasyon işlemi için taşıyıcı sıvı faz, kaplanacak madde (çekirdek) fazı ve kaplayıcı madde (polimer) fazı olmak üzere birbiriyle karışmayan üç fazın oluşturulması gerekmektedir. Koaservasyon yönteminde bu fazların oluşumuyla mikrokapsül elde edilmesi dört aşamada gerçekleşir: 1) kaplama maddesinin sıvı fazdaki çözeltisi içinde çekirdek maddenin süspansiyonu edilmesi; 2) faz ayrıştırma yöntemlerinden birisi kullanılarak kaplama

maddesinin ayrışmasının sağlanması; 3) kaplamanın yapılması; 4) kaplamanın sertleştirilmesi (4).



- Çekirdek maddenin süspansiyonda edilmesi
- Faz ayrışması
- Kaplamanın yapılması
- Kaplamanın sertleştirilmesi

Şekil 2-1. Mikrokapsüllemenin şematik gösterimi

—: kaplama maddesinin sıvı fazdaki çözeltisi, ○ : çekirdek madde,
• : kaplama maddesi, ⊙ : yumuşak kaplama, ⊕ : mikrokapsül

İkinci aşamada faz ayrıştırma yöntemlerinden birisi kullanılarak kaplama maddesinin faz ayrışması sağlanır. Kullanılan faz ayrıştırma yöntemleri; polimer çözeltisinin sıcaklığının değiştirilmesi, polimer çözeltisine tuz, nonsolvan veya geçimsiz bir polimer eklenmesi ve polimer-polimer etkileşmesinin gerçekleştirilmesidir. Üçüncü aşamada kolloid halindeki kaplama maddesi, çekirdek maddenin etrafına toplanır. Çekirdek maddenin kolloidal kaplama maddesi ile çevrelenmesi, çekirdek madde ile sıvı taşıyıcı faz arasında oluşan yüzeylerarası polimerin absorbe olması ile gerçekleşir. Böylece çekirdek madde etrafında yumuşak bir kabuk oluşturulur. Dördüncü aşamada kaplamanın sertleştirilmesi için genellikle fiziksel ve kimyasal teknikler kullanılır. Fiziksel olarak termal, kimyasal olarak da çapraz-bağ oluşturma veya desolvasyon teknikleri kullanılır (4).

Bütün bu işlemler sırasında karıştırma işlemine sürekli olarak devam edilir.

Faz ayrışması sağlayan yöntemler 5 grup altında incelenebilir:

a) Sıcaklığın değiştirilmesi ile faz ayrışması;

Bu yöntemde uygun polimer konsantrasyonu, sıcaklık ve karıştırma ile sıvı halindeki polimer damlacıkları, dağılmış çekirdek taneciklerinin etrafında toplanarak, mikrokapsülün çatısını kurar. Sıcaklık azaldıkça fazlardan biri (taşıyıcı faz) polimerce fakirleşir, diğeri (kaplama maddesi fazı) zenginleşir.

Polimerce zengin fazdan, çözücünün ayrılması ile, kaplama polimeri jel haline geçer ve gitgide sertleşerek mikrokapsüller ayrılır (62).

b) Geçimsiz polimer eklenmesi ile faz ayrışması;

Polimer, uygun çözücünde çözündürülür. Çekirdek madde bu çözelti içinde dağıtılır. Çözücü ile karışabilen ancak kaplama maddesi ile geçimsiz bir başka polimer bu ortama yavaş yavaş eklenir. Kaplama maddesi çözücü ortamından damlacıklar halinde ayrılır ve çekirdek madde etrafında toplanır (62).

c) Nonsolvan eklenmesi ile faz ayrışması;

Polimer çözeltisine, polimerin çözünemediği fakat ilk çözücü ile karışabilen ikinci bir çözücü eklenince polimerin ortamdaki çözünürlüğü azalır yeni bir faz olarak ayrılır ve çekirdek madde etrafında toplanarak mikrokapsülün oluşmasını sağlar (4).

d) Tuz ilavesi ile faz ayrışması;

Polimerin çözündüğü sulu ortama inorganik bir tuz eklenerek sıvı polimer fazının ayrılması sağlanır ve çekirdek madde polimer ile kaplanır (17).

e) Polimer-polimer etkileşmesi ile faz ayrışması;

Zıt elektrik yükü taşıyan iki polimer (poli-elektrolit) çözeltisi biraraya gelince çözünürlüğü az bir kompleks oluşur ve yeni bir faz ayrılır. Bu faz çekirdek maddeyi kaplayarak mikrokapsül haline getirir. Arap zamkı ve jelatin bu iki polimere bir örnektir (25,17).

i) Basit koaservasyon

Basit koaservasyonda sistemde bir tek çözünmüş kolloid vardır (31). Böyle bir ortama hidrofilik bir madde eklendiğinde birisi kolloidce diğerinden zengin iki fazın oluşması ile faz ayrışması ortaya çıkar. Ortamda çekirdek madde de var ise mikrokapsül oluşur. Bu işleme basit koaservasyon denir.

Nixon ve ark. (41), 1966'da jelatin-etanol-su sistemi ile basit koaservasyonu gerçekleştirmişlerdir.

Daha sonra 1971'de Nixon ve Walker (42) basit koaservasyon yöntemiyle, faz ayrıştırıcı olarak sodyum sülfat kullanarak, jelatin ile sülfadiazin'in mikrokapsüllerini hazırlamışlardır.

Merkle ve Speiser (38) ise yine bu yöntemi kullanarak selüloz asetat

ftalat ile fenasetin'i mikrokapsüllemişlerdir.

Basit koaservasyona ait bir başka örnek ise Doğanay'ın 1976'da yapmış olduğu çalışmadır. Doğanay, jelatin'in süksinik asit türevleri ile sulfizoksazol mikrokapsüllerini hazırlamıştır (17).

ii) Kompleks koaservasyon

Kompleks koaservasyonda sistemde birden fazla kolloid vardır (31). Kompleks koaservasyon, pH ayarlama, seyreltme veya sıcaklık ayarlama yöntemlerinden biri ile gerçekleştirilebilir (32). Ancak başlıca etken pH'dır. Buna en güzel örnek arap zamkı-jelatin sistemi ile mikrokapsül oluşumudur. Jelatin, izoelektrik noktasının (8.9) altındaki pH'larda pozitif elektrik yüklenir. Arap zamkı ise pH'dan bağımsız olarak her zaman negatif elektrik yüküdür. Böyle jelatin ve arap zamkı gibi karşıt yükler taşıyan polimerlerin pozitif ve negatif elektrik yükleri yardımı ile birleşmesinden daha az çözünen bir kompleks meydana gelerek yeni bir faz ayrılır. Oluşan jelatin-arap zamkı kompleksi fazı çekirdek maddeyi kaplayarak mikrokapsül haline getirir.

Bu pH ayarlama yönteminde, kolloidlerden biri suda disperse edilir. Ortama çekirdek madde eklenir ve ikinci bir kolloidal çözelti eklenerek pH ayarlanır. Böylece kolloid iyonlarının herbiri farklı elektrik yüklerine sahip olacağından elektrostatik çekim etkisi ile birleşerek çökerler. Bundan sonra karışımın soğutulması veya pH'nın yeniden ayarlanmasıyla kaplama maddesi sertleştirilir (32).

Seyreltme yönteminde ise kaplanacak madde, kitre zamkı'nın sudaki dağılımı içersine konur. Jelatin'in sudaki dağılımı bu karışıma eklenir, sürekli olarak karıştırılarak koaservasyon başlayana kadar yavaş yavaş su katılır. Daha sonra koaservat karışımı 0°C'daki yeterli miktarda suya konur ve 25°C'ın altında bir saat bekletilir (15).

Palmieri (44), kompleks koaservasyon yöntemini kullanarak undesinovanilamid mikrokapsülleri hazırlamıştır.

Takenaka ve ark.'ları (53), ise kompleks koaservasyonla sülfametoksazol'ün mikrokapsülasyonunu gerçekleştirmişlerdir.

Harris (23), jelatin-kitre zamkı koaservat sistemi ile potasyum klorür mikrokapsüllerini oluşturmuştur.

Nixon (40), klorotiazid mikrokapsüllerini kompleks koaservasyon ile hazırladıktan sonra, mikrokapsüllerin in vitro ve in vivo özelliklerini incelemiştir.

iii) Bir organik çözücünden faz ayrışması

Yöntem, 1966'da Heistand (24) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntem ile suda çözünen maddelerin de kaplanması mümkündür. Kaplama maddesinin çözeltisi organik veya hidrofobiktir. Çekirdek madde bu çözeltide süspansiyon halinde edildikten sonra, polimerce zengin fazın sıcaklığı değiştirilerek veya ortama nonsolvan eklenerek, çeper oluşturulur ve çekirdek madde kaplanır (62).

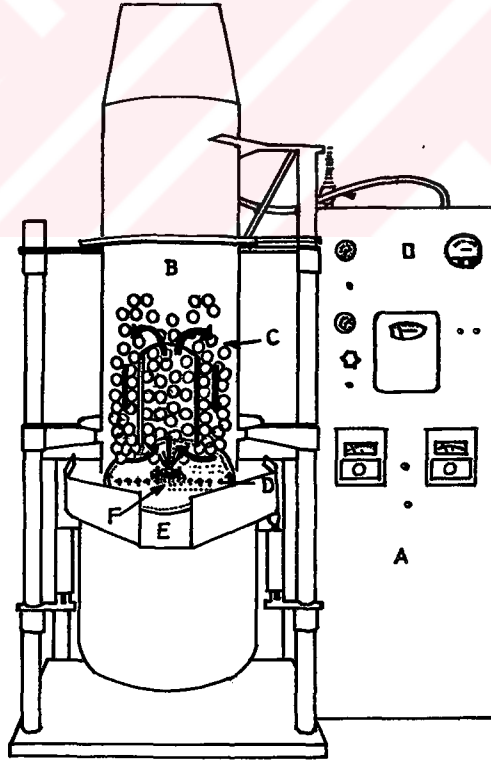
Çalışma maddemiz olan salbutamol sülfat mikrokapsülleri de, Jalsenjak ve ark. (26)'larının kullandığı bu yöntem ile sıcaklığa bağlı olarak hazırlanmıştır.

John ve ark. (28), bu yöntemle, organik çözücü olarak sikloheksan kullanarak, etil selüloz polimeri ile bitolterol mikrokapsüllerini hazırlamışlardır.

2.1.4.2. Mekanik yöntemler ile mikrokapsülleme

i) Akışkanlaştırılmış yatak yöntemiyle mikrokapsülleme:

Genellikle minimum 100 μm iriliğindeki katı maddelerin mikrokapsüllerini hazırlamak için kullanılır (39).



Şekil 2-2. Wurster akışkanlaştırılmış yatak yöntemi ile kaplama aleti
A, kontrol paneli; B, kaplama odacığı; C, partiküller; D, hava akımı; E, hava dağıtım tablası; F, film kaplama uygulaması için boru

Wurster'in (4) geliştirmiş olduğu bu yöntemden ilaç endüstrisinde geniş ölçüde yararlanılmaktadır. Bu yöntemde dikey bir silindir içinde, kaplanacak partiküller hava akımıyla dağıtılır ve hava içinde asılı hale getirilir. Hava akımı ile sürekli hareket halinde olan bu partiküller, polimer çözeltisi püskürtülerek kaplanır.

Çeper oluşumu, püskürtülen eriyiğin sertleşmesi ile, yüzeyde kimyasal reaksiyon ile veya çözücünün kaplama maddesinin çözeltisinden uçması ile oluşur (39). Ancak genel olarak kaplama bölgesinde devamlı hava akımı olduğundan, polimerin çözücüsü uçar ve madde polimerle kaplanmış olur.

Kaplama maddesi çözelti, emülsiyon, dispersiyon veya sıcak eriyik halinde olabilir. Kaplamaya etki eden faktörler; optimal hava akımı yanında, kaplama maddesinin çözünürlüğü, konsantrasyonu ve çekirdek maddeye yapışma derecesidir.

Caldwell ve Rosen (10), bu yöntemi kullanarak, d-amfetamin sülfat'ın mikrokapsüllerini hazırlamışlardır.

Bu yöntem aynı zamanda gıda, ziraat ve kimya ile ilgili endüstrilerdeki uygulamaları ile önemli bir yer tutmaktadır. Bu yöntem ile aspirin'in mikrokapsüllenmesi farmasötik uygulamalara iyi bir örnektir (20).

ii) Püskürtme ile kurutma ve püskürtme ile dondurma yöntemi ile mikrokapsülleme:

Her iki yöntem de aynı esasa dayanır. Püskürterek kurutma yönteminde, kaplanacak madde, kaplama maddesi çözeltisi içinde dağıtılır. Bu zelti içersinde kaplama maddesi çözünmüş, çekirdek madde ise çözünmemiş halde olmalıdır. Karışım püskürtme ile devamlı hava akımı olan bir kazana gönderilir. Hava akımı genellikle ısıtılmış olduğundan, sıvı kaplama materyalinin çözücüsü uçar ve mikrokapsüllerin oluşmasını sağlar.

Takenaka ve ark. (54), bu yöntemle sülfometoksazol' selüloz asetat ftalat ile mikrokapsllemişler ve bu formülasyonu ilacın mide-barsak sisteminde aktivite kaybına uğramadan daha etkin olarak absorbsiyonuna olanak sağlayacak geciktirilmış serbestleşme sistemlerinin geliştirilmesinde kullanmışlardır (20).

Püskürtme ile dondurmada, ısı ile erimiş halde bulunan kaplama materyali içinde katı veya sıvı çekirdek madde dağıtılır. Bu sıcak karışım, soğuk bir kazana pskrtlnce taneler etrafındaki kaplama materyali donarak çekirdeği kaplar. Bu yöntemde mumlar, yağ asitleri, yağ alkolleri, jelatin ve bazı hidrokarbonlar kaplama materyali olarak kullanılabilirler. Ayrıca bu

yöntemle vitamin B₁, B₂, C ve bazı maddelerin mikrokapsülleri yapılabilir (4). El-Egakey ve ark. (18), fenazon'u bu yöntemle kaplamışlardır.

iii) Kazan yöntemi ile mikrokapsülleme:

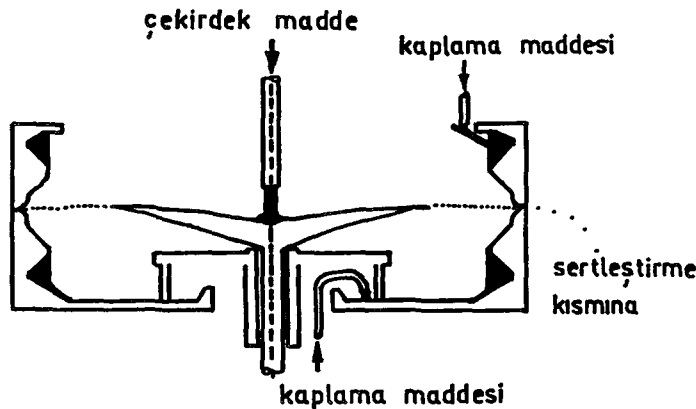
Akıcılığı iyi ve partikül iriliği 600 mikrondan büyük olan katı maddeler bu yöntemle kaplama kazanında kaplanabilirler. Dönmekte olan kaplama kazanındaki katı çekirdek madde üzerine polimer çözeltisi püskürtülerek kaplama sağlanır. Çözücü genellikle sıcak hava ile uzaklaştırılır.

Kassem ve ark. (29), tiyamin hidroklorür mikrokapsüllerini bu yöntemle hazırlamışlardır.

Ayrıca bu yöntem, gübrelerin kontrollü serbestleştirilmesi için geliştirilen örneklerle ziraat uygulamalarına da adapte edilmiştir (20).

iv) Çok delikli merkezkaç yöntemi ile mikrokapsülleme:

Bu mekanik yöntem Southwest Research Institute (SWRI) tarafından geliştirilmiştir (4). Bu yöntemde kullanılan alet, kenarları delikli, dönen bir silindir içinde, aksi yönde dönen bir tabladan oluşmuştur. Kaplanacak madde dikey bir borudan, hızla dönmekte olan içteki tablaya gelir. Burada küçük parçalara ayrılır. Bu parçacıklar merkezkaç kuvveti ile hızla çevreye savruluraksi yönde hızla dönmekte olan silindirin küçük çıkış delikleri bulunan iç yüzüne gelirler. Döner silindirin yan yüzeyi ince bir tabaka halinde kaplama maddesi ile sıvanmıştır. Buraya hızla gelen parçacıklar, delikler üzerindeki kaplama maddesine bulanarak merkezkaç kuvveti ile deliklerden dışarı çıkar. Tanecikleri ince bir tabaka halinde kaplayan polimer kabuk yumuşak olduğundan kimyasal reaksiyon, çözücünün uçurulması veya soğutma ile sertleştirilir (39).



Şekil 2-3. Çok delikli döner silindir aleti

2.1.4.3. Elektrostatik yöntem ile mikrokapsülleme

Bu yöntemle mikrokapsülleme, kaplayıcı maddenin ve kaplanacak maddenin, zıt elektrik yüklü aerosollerinin birbiri ile karşılaşması ile olur. Çekirdek maddenin çözültüsü ve kaplama maddesinin çözültüsü ayrı ayrı kazanlardadır ve aerosol halinde bir kazan içersine püskürtülür. Püskürtme esnasında zıt elektrikle yüklenmiş olan çekirdek ve kaplama materyali yan yana gelince birbirlerini çekeceğinden, kaplama maddesi çekirdek etrafında toplanarak bir kabuk yapar. Oluşan mikrokapsüller kazan içinde soğutularak sertleştirilir (31).

2.1.4.4. Yüzevlerarası polimerizasyon yöntemi ile mikrokapsülleme

İlaç teknolojisinde ve diğer alanlarda oldukça önem kazanmış olan bu yöntemde biri iç faz, diğeri dış faz olmak üzere iki faz vardır. Polimerizasyonu oluşturan maddelerden biri iç, diğeri dış faz içersinde çözündürülür. Bu fazlardan biri organik faz, diğeri polar çözücü fazıdır ve birbirleri ile karışmazlar. Çekirdek madde hacimce daha az olan iç faz içinde çözündürülür ve bu faz dış faz içinde hızla karıştırılarak çok ince damlalar halinde dağıtılır. Daha sonra sisteme polimerizasyon için gerekli katalizör yavaş yavaş eklenerek, damlacıklar etrafında ortamda çözünmeyen polimer bir kabuk oluşturulur. Bu polimer kabuk, damlacıklar etrafındaki monomer madde ile, dış fazdaki reaktif maddenin birleşmesi sonucu meydana gelir (17).

Jenkins ve ark. (27), bu yöntemi kullanarak poliamid mikrokapsüllerini hazırlamışlardır.

McGinity ve ark. (37), kloroform, sikloheksan, jelatin, formalin, 1,6-hekzametilendiamin, sebasil klorür, kafein, teobramin, sulfatiazol sodyum, methantelin bromür, benzalkonyum klorür, fenitoin, difenhidramin hidroklorür, diazepam, teofilin, morfin sülfat, sodyum alginat ve kalsiyum sülfat hemihidrat'ı aynı yöntem ile naylon kullanarak mikrokapsüllemişlerdir.

2.1.5. Mikrokapsüllerden etken maddenin çıkışı

İlacın kan konsantrasyonu ve absorpsiyonu, katı dozaj şekillerinden ilacın dışarıya çıkma hızı, başka bir deyişle dissolüsyon hızı ile yakından ilgilidir. Dissolüsyon basamağı absorpsiyondan önce geldiği için dissolüsyon hızını etkileyen herhangi bir faktör absorpsiyon hızını da etkilemektedir.

Dissolüsyon hızının genel bağıntısını ilk olarak Noyes ve Whitney ortaya

koymuşlardır. Noyes-Whitney bağıntısı şunu ileri sürer (19):

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

Burada; dC/dt : dissolüsyon hızı

k : sabite (çözünürlük hız sabitesi)

S : çözünen katının yüzey alanı

C_s : ilacın çözünürlüğünü gösteren değer

C : t zamanında çözücüdeki maddenin konsantrasyonudur

Dissolüsyon hızının tayini, ilaç şekillerinin formülasyonunun geliştirilmesinde ve kontrolünde oldukça önemlidir. Bu nedenle mikrokapsüllerden etken maddenin dışarıya çıkma hızında çalışmamızın yönlendirilebilmesi açısından önem taşır.

Mikrokapsüllenmiş etken maddenin serbest hale geçmesinde birden fazla mekanizma rol alır. Bunlar, kaplama maddesinin yırtılması, enzimatik olarak gerçekleşen geçirgenlik değişimleri ve difüzyondur. Kaplama maddesinin yırtılması, basınç, sürtünme ve ısı etkisi ile oluşur. Bütün bu mekanizmalar etken maddenin salımına neden olur. Ayrıca kaplamanın kalınlığı da dissolüsyon hızına etkilidir (62,21).

Etken maddenin mikrokapsülden çıkış hızı tek bir bağıntı ile açıklanamaz. Bu hız bahsedilen faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Bu konuyla ilgili olarak John ve ark. (28) bir çalışmalarında bitolterol'ü etil selüloz ile mikrokapsülledikten sonra, dissolüsyonun birinci derece kinetik ile olduğunu ve kaplama kalınlığı ile salım hızının birbiri ile orantılı olduğunu göstermişlerdir.

Madan ve ark. (34), jelatin kullanarak klofibrat'ı mikrokapsüllemişler ve etken maddenin salımının %90'a kadar sıfır derece salıma uygunluk gösterdiğini bulmuşlardır.

Palmieri (43) ise prednizon mikrokapsüllerinin dissolüsyon hızının, dissolüsyon ortamının pH'sının yükselmesi ile arttığını göstermiştir.

Dissolüsyon bulguları, genel olarak, mikrokapsüllerden başlangıç salım hızlarının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni, kaplanmamış olan veya mikrokapsüllerin üzerine yapışmış halde kalan etken maddedir (62).

2.1.6. Mikrokapsüllerin saklanması

Hazırlanan ilaç mikrokapsül içinde değişmeden korunmalıdır. Ancak bu şekilde muhafaza edilen ilaca dayanıklı denilebilir. Diğer ilaçlar gibi

mikrokapsüller de saklama sırasında değişik saklama koşullarına göre bozulabilirler. Bozulmaya etki eden bu faktörler sıcaklık, nem, basınç, ışık ve havadır.

Özellikle uçucu madde içeren mikrokapsüller yüksek sıcaklıklardan korunmalı ve sıcaklığı düşük ortamlarda saklanmalıdır. Böylelikle çekirdek maddenin uçması engellenmiş olur. Mikrokapsüldeki çekirdek madde higroskopik ise nem oranı yüksek bir çevrede, nem absorbe edecek ve çeperin parçalanmasına yol açacaktır. Diğer yandan mikrokapsüldeki çekirdek madde su içeriyor ise bunun aksine, nem oranı düşük bir çevrede su kaybedecektir. Saklama sırasında basıncın fazla olması ise, mikrokapsüllerde bloklamaya sebep olarak, akıcılığı bozacaktır (39).

2.2. Salbutamol Sülfat

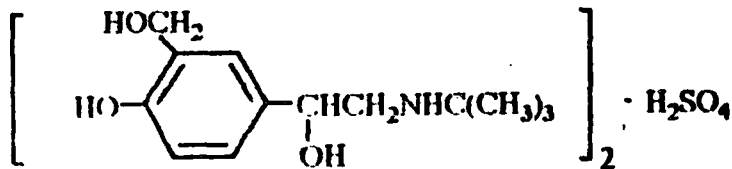
2.2.1. Fiziksel özellikleri

Beyaz veya beyazımsı, kokusuz veya hemen hemen kokulu tozdur (36). Hafif acımsı lezzettedir (35).

1 kısım salbutamol sülfat 4 kısım suda çözünür, etanol (%96'lık), kloroform ve eterde az çözünür (8). 1.2 mg salbutamol sülfat yaklaşık 1 mg salbutamol'e ekivalandır. Işıktan korunmalıdır (36).

2.2.2. Kimyasal özellikleri

Salbutamol sülfat, 1,3-benzendimetanol, α^1 -[[[(1,1-dimetil etil) amino]-metil]-4-hidroksi-sülfat kimyasal yapısında, kapalı formülü $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ olan bir maddedir (tuzdur). Molekül ağırlığı 576.7'dir. Açık formülü aşağıdaki gibidir (60).



2.2.2.1. Tanınması

a) Renk testleri

Sülfürik asit testi ile sarı renk oluşumu (duyarlılık 1.0 μg).

Sülfürik asit-formaldehit testi ile donuk sarı renk oluşumu (duyarlılık 1.0 μg).

Amonyum molibdat testi ile yeşil renkten sarıya dönüşüm (duyarlılık 0.1 µg).

Amonyum vanadat testi ile kenarı mavi renkten kenarı kahverengiye dönüşüm (duyarlılık 0.1 µg).

Vitali testi ile donuk sarı renkten parlak portakal rengine dönüşüm (duyarlılık 0.1 µg) (14).

b) Kristal testi

Altın bromür çözeltisi-düzensiz plakalar oluşumu (duyarlılık 100 kısımda 1) (14).

c) Kromatografik testler

i) Kağıt kromatografisi

Whatman No.1 kağıdının %5'lik sodyum dihidrojen sitrat çözeltisine batırılıp, 25°C'da 1 saat kurutulmasından sonra, salbutamol sülfat'ın 2 N asetik asit, 2 N hidroklorik asit, 2 N sodyum hidroksit veya etanoldeki %1'lik çözeltilerinden 2.5 µl bu kağıda uygulanmıştır. 4.8 g sitrik asit, 130 ml su ve 870 ml n-butanol içeren solvan sisteminde sürüklenmesinin ardından salbutamol sülfat'a ait leke, ultraviyole ışığı altında veya potasyum permanganat reaktifi [potasyum permanganat-su (1:100)] ile saptanmıştır. R_f değeri 0.28'dir (14,13).

ii) İnce tabaka kromatografisi

Plaklar, Silikajel G ile 0.25 mm kalınlığında kaplanıp, 110°C da 1 saat aktive edildikten sonra salbutamol sülfat'ın 2 N asetik asitteki %1'lik çözeltisinden 1.0 µl plağa uygulanmıştır. Hareketli faz olarak derişik amonyak çözeltisi-metanol (1.5:100) kullanılmıştır. Leke potasyum permanganat reaktifi ile saptanmıştır. R_f değeri 0.60'dır (14,13).

d) U.V. Spektrumu

Salbutamol sülfat 0.1 N hidroklorik asitte 225 nm ve 276 nm dalga boylarında maksimum, 246 nm dalga boyunda minimum absorbans göstermiştir (14).

e) I.R. Spektrumu

Salbutamol sülfat'ın potasyum bromür diski ile 2000-600 cm⁻¹ aralığında I.R. spektrumu çekildiğinde, 1333,1228,1263,1075,1038 cm⁻¹'de karakteristik pikler görülmüştür (14).

2.2.2.2. Miktar tayini

Çok az yöntem salbutamol sülfat'ın miktar tayini konusuna açıklama getirmiştir. İngiliz Farmakopesi (9), saf ilacın miktar tayini için susuz titrimetri yöntemini, tablet için UV spektrofotometrik yöntemini ve enjektabl preparatlar için de kolorimetri yöntemini önermektedir. Salbutamol sülfat'ın miktar tayini ile ilgili literatürler, yalnızca iki adet tayinin kolorimetri yöntemine dayandığını göstermiştir (50).

a) Titrimetrik yöntem

900 mg salbutamol sülfat, 50 ml glasiyel asetik asitte çözündürülür. 2 damla Oracet Blue B TS indikatör olarak eklendikten sonra 0.1 N perklorik asit VS ile titre edilir. 1 ml 0.1 N perklorik asit VS, 57.67 mg $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ 'e ekivalandır (60).

b) Spektrofotometrik ve kolorimetrik yöntem

Shingbal ve Joshi (49), toz salbutamol sülfat ve dozaj formlarındaki maddenin miktar tayini için basit ve duyarlı bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem diazotize p-nitroanilinle, belirlenmiş koşullarda, salbutamol sülfat'ın reaksiyona girmesi sonucu oluşan renk şiddetinin görünür bölgede (485 nm) U.V. spektrofotometrik olarak absorbansının ölçümüne dayanmaktadır. Salbutamol sülfat, diazotize p-nitroanilinle portakal renk oluşturur ve 485 (± 5) nm'de maksimum absorbans verir. Ayrıca 1-8 $\mu g/ml$ konsantrasyonları arasında Lambert-Beer yasasına uymaktadır. Aynı araştırmacılar daha sonra bu yöntemi tabletlerden ve şuruplardan alınan örneklerle uygulayarak olumlu sonuçlar elde etmişler ve bu yöntemin rutin analiz çalışmalarında kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Shingbal ve Sawant (50)'ın geliştirdikleri miktar tayini yöntemi ise, sodyum hidroksit ile alkalilendirilen ortama Folin Ciocalteu's Phenol (FCP) reaktifinin katılması sonucu elde edilen mavi rengin şiddetinin, 650 nm'de, spektrofotometre ile ölçümüne dayanmaktadır ve 2-36 $\mu g/ml$ 'lik konsantrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uymaktadır. Yöntem basit, hızlı ve çok duyarlı olup salbutamol sülfat tablet ve ampullerinin miktar tayini için de başarı ile uygulanmıştır.

Chatterjee ve ark. (11) asidik ortamda, bakır(2+) iyonları kullanılarak sodyum nitrit ile salbutamol'ün nitrolanması sonucu oluşan kelat'ın 525 nm'de maksimum absorbans gösterdiğini ve miktar tayini yapılabileceğini

bulmuşlardır. 24-128 µg/ml konsantrasyonları arasında Lambert-Beer yasasına uyan bu yöntem ile tablet ve şurupta miktar tayini yapmışlardır.

Sane ve ark. (47), bazik ortamda salbutamol sülfat'ın 4-aminofenazon ve potasyum ferrisiyanür ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan rengin şiddetini 505 nm'de spektrofotometre ile ölçerek miktar tayini gerçekleştirmişlerdir. Yöntem 4-20 µg/ml'lik konsantrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uygunluk göstermektedir. Geliştirdikleri yöntemi tabletlerdeki salbutamol sülfat'ın miktar tayini için kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Yine, salbutamol sülfat'ın stabilite çalışması ve kontrollü salınan tabletlerdeki miktar tayini ve perfüzyon tipi preparatlarda salbutamol sülfat'ın stabilitesi çalışılırken de karışımdaki salbutamol sülfat'ın miktar tayini bu yöntemle yapılmıştır (58,6).

Bütün bunlara ek olarak salbutamol sülfat için susuz titrasyon, stabil izotop dilüsyonu, kütle spektrofotometresi (MS), gaz kromatografisi (GC) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) gibi çeşitli analitik yöntemler literatüre geçmiştir (47).

2.2.3. Salbutamol sülfat'ın stabilitesi

Salbutamol sülfat'ın sulu fosfat tamponundaki stabilitesi, pH 6.9'dan yüksek değerlere gidildikçe azalır. Salbutamol sülfat, %5'lik dekstroz çözeltisinde daha stabildir ve 50°C da yaklaşık 19.9 haftada etkisinin %10'nunu kaybeder (58). Tampon çözeltiler salbutamol sülfat'ın stabilitesini kinetik olarak etkilerler (22).

Udupa ve ark. (57), salbutamol sülfat, ibuprofen, tinidazol, lorazepam ve amoksisilin trihidrat'ın katı dispersiyonlarını PVP ve PEG 4000 ile hazırlamışlar ve bunların etkileşimlerini tayin etmek için de TLC, U.V. ve I.R. spektrumları ve X-Ray difraksiyon çalışmalarını kullanmışlardır. İlaçların stabilite çalışmalarını yüksek nem, sıcaklık, basınç ve güneş ışığında yapmışlardır. Katı dispersiyondaki bu ilaçların absorpsiyonu üzerine PVP ve PEG 4000'nin etkisini aydınlatmak için Doluisio tekniği kullanılarak sıçan barsağında çalışılmıştır. İbuprofen, tinidazol, lorazepam gibi sudaki çözünürlüğü zayıf olan ilaçların absorpsiyon hızları artmış, suda çözünebilir ilaçlardan olan salbutamol sülfat ve amoksisilin trihidratın absorpsiyon hızları PVP ve PEG 4000 varlığında azalmıştır. PEG 4000'nin yüksek nem, sıcaklık ve ışık varlığında ibuprofen, tinidazol, salbutamol sülfat ve amoksisilin trihidratla etkileşebileceği ve bozulmalarına neden olabileceği belirtilmiştir.

Udupa ve ark. (58), bir başka çalışmalarında PEG 4000 ve PVP K-30

kullanarak katı olarak disperse ettikleri salbutamol sülfat'ın stabilitesini incelemişlerdir. Stabilité çalışmaları hızlandırılmış koşullarda yapılmış ve stabiliteye dielektrik sabitinin ve pH'nın etkisi araştırılmıştır. Salbutamol sülfat'ın stabilitesi, kompleks formülasyonlarda kullanılan PVP K-30 tarafından iyileştirilmif, fakat PEG 4000 varlığında ise memnuniyet verici olmamıştır. Ayrıca salbutamol sülfat'ın stabilitesinin pH 3.0-5.0 arasında sağlanamayacağı saptanmış ve salbutamol sülfat'ın stabilitesinin dielektrik sabiti düşük çözücülerde daha iyi olduğu bulunmuştur.

Udupa ve ark.(58), aynı çalışmada salbutamol sülfat'ın kontrollü salınan tabletlerini beklettikten sonra bu tabletlerden salbutamol sülfat'ın salımını gözlemiflerdir. Bekletmeden sonra, kontrollü salınan tabletlerden dissolüsyon hızı artmıştır. Atmosfer neminin penetrasyonu tabletlerin fiziksel özelliklerini ve örnekteki ilaç salımını değiştirebilir. Bundan dolayı, kontrollü salınan tabletlerin yüksek nem ve temperatürden korunması çok önemlidir.

Tripathi ve Pandit'te (58), mikrokristal selüloz, PVP, talk ve magnezyum stearat ile salbutamol sülfat'ın birbirleri arasındaki ilişkileri, atmosfer nemi ve sıcaklığa bağlı olarak incelemifler ve salbutamol sülfat tabletlerinin hazırlanması için en iyi tatlandırıcı maddelerin dikalsiyum fosfat, patates nişastası ve laktoz olduğunu bulmuşlardır. Bunun yanısıra daha başka tatlandırıcı maddelerle salbutamol sülfat'ın difüzyon hızını da çalışmışlardır.

Bhalla ve Ganapathy (7) karnauba mumu ve Eudragit ile hazırlanan matriks tabletlerde salbutamol sülfat'ın yükseltilmiş sıcaklık ve nem koşullarında durumunun kötüleştiğini belirtmiflerdir. Çalışmalarında tabletleri dört haftalık periyodlar içinde, $37^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, $45^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, $60^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ve %20 ve %85 relatif nemde de 37°C 'deki fırınlarda saklamışlardır. Sonuç olarak bu tabletlerde sıcaklık ve nem arttıkça salbutamol sülfat'ın stabilitesinin azda olsa düştüğünü belirtmiflerdir.

Literatürde belirtildiği üzere salbutamol sülfat tabletleri $2-30^{\circ}\text{C}$ da saklanmalıdır. Ticari olarak piyasada bulunan ölçülü-doğ salbutamol inhalasyon preparatı ise $15-30^{\circ}\text{C}$ da saklanmalıdır. Salbutamol'ün oral inhalasyon kapları basınç altında olduğundan, aerosol kapları delinmemeli, ısı veya ağık alev yanında saklanmamalı veya kullanılmamalı, ateşe veya fırına atılmamalıdır (2).

Dharmadhikari ve Joshi (16), salbutamol sülfat mikrokapsülleri üzerinde stabilite çalışmaları yaparken bu mikrokapsülleri 50°C da dört hafta saklamışlar ve periyodik olarak ilaç içeriği ve serbestleşe özelliğini saptamışlardır. Bu çalışmalar sonunda mikrokapsüllerin ilaç içeriği ile

serbestleşme özelliklerinin zamana karşı iyi bir kararlılık gösterdiğini belirtmişlerdir.

2.2.4. Salbutamol sülfat'ın farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri

Salbutamol, sentetik sempatomimetik bir amindir. Reversibl bronkospazm yani geçici solunum tıkanıklığı hastalığının sempatomimetik tedavisinde bronkodilatör olarak kullanılır (2).

Salbutamol, beta-adrenerjik reseptörleri uyarır ve alfa-adrenerjik reseptörler üzerine ya biraz etkilidir veya hiç etkisizdir (2). Ayrıca beta-2-reseptörler üzerine selektif etkilidir ve dolayısıyla astım tedavisinde tercih edilir (35).

Salbutamol'ün oral inhalasyonunun veya per oral alınımının ardından oluşan ana etki, bronşların düz kaslarının gevşemesinden ileri gelen bronkodilatasyondur. Salbutamol, periferik damarlarda kısmen genişletici etkiye sahiptir ve diastolik kan basıncı bir derece azalabilir. Salbutamol, alışılmış doza oranla yüksek dozda verildiğinde refleks taşikardiye neden olabilir (2).

Salbutamol, per oral alınımının ardından gastro-intestinal kanaldan kolayca absorplanır. 2.5 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonu görülür. Bronkodilatasyon ağız yolu ile alınımdan sonra 30 dakika içinde başlar, maksimum etki 2-3 saat içinde gelişir ve 4-6 saat kadar devam eder. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Salbutamol ve metabolitleri idrar ve feçesle hızlı bir şekilde atılır. Sağlıklı kişilere salbutamol sülfat'ın peroral verilmesinden sonra tek bir dozun %75 kadarı 72 saat içinde idrarla atılır, dozun %4 kadarı feçesle atılır (2). Per oral yoldan alındıktan sonra inaktif bir konjuge sülfat şeklinde yaklaşık yarım saat içinde idrarla atılır, oysa intravenöz alınımın ardından üçte birinden azı konjugat şeklinde atılır (2).

Salbutamol'ün plazma yarılanma ömrünün 2-7 saat arasında değiştiği hesaplanmıştır. Genel olarak daha kısa değerler intravenöz alınımın ardından, orta değerler per oral alınımın ardından, daha uzun değerler de oral inhalasyonun ardından görülür (35).

Seyrek olmasına rağmen, salbutamol'ün başlıca yan etkileri, taşikardi, periferik vazodilatasyon, titreme ve sinirliktir. Nadiren mide bulantısı, kusma, kas krampları, kan basıncında artma veya azalma, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk ve sersemlik görülebilir (2,45).

Hayvan çalışmalarının sonuçları, salbutamol'ün kan beyin engelini aşmadığını fakat plasentaya geçtiğini göstermiştir. Salbutamol'ün süte geçip

geçmediği bilinmemektedir (2,45).

Salbutamol, yüksek dozlarda, tavşan ve farelerde, teratojeniktir. Farelerde yapılan bir çalışmada salbutamol sülfat mezovaryumun iyi huylu leyomyomunun oluşma olasılığında doza bağlı artışa neden olmuştur; fakat salbutamol'ün insanlarda tümör yapıcı etkisi olduğuna dair herhangi bir delil yoktur (2).

Yetişkinler için salbutamol'ün oral inhalasyonunun alışılmış dozu 4-6 saatte bir 180 µg'dır. Ağız yolu ile tedavi için başlangıç dozu ise günde 3-4 kez 2 veya 4 mg'dır. Sonraki dozlar, hastanın tolerans ve cevabına göre ayarlanır. Salbutamol sülfat alternatif olarak, her 4 saatte bir 500 µg dozda subkütan veya intramüsküler yol ile ya da 250 µg'lık dozda intravenöz olarak kullanılabilir (2). İnfüzyon preparatları hastaya verilmeden önce, sodyum klorür veya dekstrozu enjeksiyon (BP) ile seyreltilmelidir (45).

3.DENEYSEL KISIM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan maddeler

Amonyak	E. Merck
Aseton	E. Merck
Dibazik kalsiyum fosfat	E. Merck
Etanol	E. Merck
Etil selüloz N 22	Hercules
Hidroklorik asit	E. Merck
Laktoz	E. Merck
Magnezyum stearat	E. Merck
Metanol	E. Merck
Mısır nişastası	E. Merck
Potasyum permanganat	E. Merck
Salbutamol sülfat	Glaxo
Sikloheksan	E. Merck
Silikajel 60 G	E. Merck

3.1.2. Kullanılan aletler

Dissolüsyon cihazı	Aymes (USP standart)
Dissolüsyon sepeti	Aymes (USP standart)
Döner buharlaştırıcı	Büchi 461 Water Bath
Elekler	Retsch
Elek çalkalayıcı	Retsch
Erime derecesi tayin cihazı	Gallenkamp
Kumpas	Somet
Mekanik karıştırıcı	Janke Kunkel IKA Labortechnik
Monsanto	Dener Laboratuar Aletleri
Partikül boyut analiz cihazı (Coulter Counter)	Malvern
Spektrofotometre (I.R.)	Shimadzu IR-435
Spektrofotometre (U.V.)	Shimadzu UV-160A
Süzgeç kağıdı	Whatman No.41
Tablet basma makinası	Erweka AR 400

3.2. Yöntemler ve Deneyler

3.2.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler

Bu deneyler, etken madde olan salbutamol sülfat ile kaplama maddesi etil selüloz'un standartlara uygunluğunun incelenmesini, stabilite, çözünürlük ve miktar tayini çalışmalarını kapsamaktadır.

3.2.1.1. Salbutamol sülfat'ın standartlara uygunluğu

a) İnce tabaka kromatografisi

Salbutamol sülfat'ın etanol'deki çözeltisi, 0.25 mm kalınlığında Silikajel 60 G ile kaplanmış plağa uygulanmıştır. Plak kurutulduktan sonra derişik amonyak çözeltisi-metanol (1.5:100) çözücü sistemi içinde sürüklenmiş, kurutulmuş ve tanı, çeker ocak altında, potasyum permanganat spreyi ile yapılmıştır.

b) U.V. spektrumu

Salbutamol sülfat'ın su içinde 25 µg/ml konsantrasyondaki çözeltisinin U.V. spektrumu 400-200 nm aralığında çekilmiştir.

c) I.R. spektrumu

Salbutamol sülfat'ın I.R. spektrumu 4000-400 cm⁻¹ aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir.

d) Erime derecesi tayini

Bir miktar salbutamol sülfat, bir kılcal tüp içine yerleştirilmiş ve erime derecesi tayin cihazı ile erime noktası araştırılmıştır.

e) Çözünürlüğün saptanması

Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde, oda temperatüründe çözünürlüğünü bulabilmek için; salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit içersinde aşırı doymuş çözeltisi hazırlanmış; çözelti süzgeç kağıdından süzülerek çözünmemiş madde uzaklaştırılmıştır.

Eldeki süzüntü üzerinde gerekli dilüsyonlar yapıp U.V. spektrofotometresinde absorbansı okunmuş ve buradan çözünürlüğü hesaplanmıştır.

f) Partikül boyut analizi

Başlangıçta salbutamol sülfat içerisinde çok iri ve çok ufak boyutta partiküller olduğundan 0.5 mm çapındaki elekten elenerek nispeten birbirine yakın büyüklükteki partiküller ile çalışma hedeflenmiştir. Daha sonra bir miktar 0.5 mm'den küçük partikül iriliğindeki salbutamol sülfat, aseton içinde süspande edilmiş ve partikül boyut analiz cihazında (Coulter Counter) analizi yapılmıştır.

3.2.1.2. Salbutamol sülfat'ın stabilitesi

Bu inceleme, çalışmalarımız sırasında kullandığımız koşullarda salbutamol sülfat'ın parçalanıp parçalanmadığını anlamak için yapılmıştır. Bu amaçla 3.2.1.1. (a) da anlatılan ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılmıştır:

a) 0.1 N hidroklorik asit içindeki inceleme

Salbutamol sülfat, 0.1 N hidroklorik asit içinde 37°C'da 5 saat süre ile 50 devir-dakika⁻¹ hız ile karıştırılmıştır. Bu süre sonunda alınan çözelti ile birlikte standart çözelti 0.25 mm kalınlığındaki Silikajel 60 G ile kaplanmış plağa uygulanmıştır. İşlem sonucu gözlenen lekenin R_f değeri, standart maddenin R_f değeri ile karşılaştırılmış.

b) Sikloheksan içindeki inceleme

Salbutamol sülfat, 50°C'daki sikloheksan içine konarak sıcaklık 80°C'a çıkartılmıştır. Daha sonra 80°C'da 1400 devir-dakika⁻¹ hız ile 1 saat karıştırılmış ve 30°C'a soğutulmuştur. Bu ortamdan alınan örneğin çözücüsü döner buharlaştırıcıda uçurulmuş; kalıntı ile birlikte saf salbutamol sülfat etanolde çözülüp, yeni hazırlanan plağa uygulanmıştır. Kromatografi sonucu görülen lekenin R_f değeri, standart maddenin R_f değeri ile karşılaştırılmıştır.

3.2.1.3. Salbutamol sülfat'ın miktar tayini

Salbutamol sülfat'ın miktar tayini için U.V. spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Çalışılan her ortam için ayrı ayrı standart eğri hazırlanmış ve bu eğrilerin eşitliği yardımı ile miktar tayini yapılmıştır.

a) Çözücü su olduğunda standart eğri:

Salbutamol sülfat'ın su içinde 2.5 mg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden, dilüsyon ile, 25, 50, 62.5, 75, 87.5, 100, 112.5, 125 ve 150 µg/ml konsantrasyonlarda sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbansları, salbutamol sülfat'ın maksimum dalga boyu olan 276 nm'de suya karşı okunarak, bulunan değerlere göre standart eğri çizilmiş ve eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri, korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

b) Çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda standart eğri:

Çözücünün 0.1 N hidroklorik asit olduğu çalışmalarımızda farklı iki dalga boyu kullandığımızdan dolayı her iki dalga boyu için ayrı ayrı standart eğri hazırlanmıştır. Bu dalga boylarından biri 226 nm, diğeri ise 276 nm'dir.

226 nm'deki çalışmalarımız için: salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde 1 mg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden hareketle 5, 10, 15 , 20, 25 ve 30 µg/ml konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbansları 226 nm'de 0.1 N hidroklorik asite karşı okunmuştur. Bu konsantrasyon aralığında bulunan değerlere göre standart eğri çizilerek; eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

276 nm'deki çalışmalarımız için: salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde 1 mg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden dilüsyonla 20, 40, 60, 80, 100, 120 ve 140 µg/ml konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin absorbansları 276 nm'de 0.1 N hidroklorik asite karşı okunmuş, bulunan değerlere göre standart eğri çizilerek, eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri, korelasyon katsayısı bulunmuştur.

3.2.1.4. Etil selüloz'un standartlara uygunluğu

a) U.V. Spektrumu

Kaplama maddesi olan etil selüloz'un alkolde 1 mg/ml konsantrasyondaki çözeltisi hazırlanmış ve 300-200 nm aralığında U.V. spektrumu çekilmiştir.

b) I.R. Spektrumu

Etil selüloz'un I.R. spektrumu potasyum bromür diskleri arasında, 4000-400 cm⁻¹ aralığında çekilmiştir.

c) Erieme derecesi

Bir miktar etil selüloz kılcal bir tüp içinde yerleştirilmiş ve erime derecesi tayin cihazı ile erime noktası saptanmıştır.

3.2.2. Mikroenkapsülasyon

Bu çalışmamızda salbutamol sülfat mikrokapsülleri, 1:1 çekirdek-çeper oranı kullanılarak faz ayrışması (koaservasyon) yöntemi ile hazırlanmıştır. Suda çözünen etken maddelere uygulanan bu yöntem ile polimerin organik çözücüdeki çözeltisinde etken madde süspande edildikten sonra sıcaklık değişimi ile faz ayrışması sağlanmış ve mikrokapsüller oluşturulmuştur.

3.2.2.1. Yöntem

Mikrokapsülleme işleminde 0.5 mm 'lik elekten geçmiş olan salbutamol sülfat kullanılmıştır.

Mikroenkapsülasyon çalışması için üç boyunlu balona 400 ml sikloheksan konmuş; balonun bir boynuna karıştırıcı, bir boynuna soğutucu ve bir boynuna da termometre yerleştirilmiştir. Balon dibinden 2.5 cm yüksekliğe yerleştirilen cam karıştırıcı 560 devir-dakika⁻¹ hızı ile çalıştırılmış ve sıcaklık 50°C'a çıkarılmıştır. 50°C'daki sikloheksana 4 g kaplama maddesi (etil selüloz) eklendikten sonra sıcaklık 20 dakikada 70°C'a çıkarılmıştır. Sıcaklık 70°C'a çıkarıldıktan sonra 4 g salbutamol sülfat eklenmiştir. Sistem 75 dakikada 80°C'a getirildikten sonra bir saat 80°C'da bekletilmiştir. Daha sonra çözelti kademeli olarak 30°C'a kadar soğutulmuştur, oluşan mikrokapsüller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Bütün bu mikroenkapsülasyon işlemi sırasında cam karıştırıcının karıştırma hızı değiştirilmemiştir.

3.2.2.2. Mikrokapsüllerin özellikleri

Bu bölümde mikrokapsül verimi ve mikrokapsüllerdeki etken madde miktar tayini araştırılmıştır.

a) Mikrokapsül verimi

Kurutma işlemi tamamlanan mikrokapsüller tartılmıştır. Mikrokapsül hazırlama sırasında kullanılan çekirdek ve çeper maddelerinin ağırlıkları da bilindiğinden mikroenkapsülasyon verimi hesaplanmıştır.

b) Mikrokapsüllerdeki etken madde miktarı

Mikrokapsüllerdeki etken madde miktarını saptamak için, 1.19 mm'den küçük partikül iriliğindeki 200 mg mikrokapsül, 200 ml distile su içinde, 37°C'da 700 devir-dakika⁻¹ hız ile karıştırılmış, 30 dakika sonra süzülerek alınmış 1 ml'lik numune 50 ml'ye su ile seyreltilerek 276 nm dalga boyunda absorbansı suya karşı okunmuştur. Bölüm 3.2.1.3. (a) da anlatıldığı gibi hesaplanan standart eğri eşitliğinden etken madde miktarı hesaplanmıştır.

3.2.3. Tabletler

Bu aşamada, hazırlanan salbutamol sülfat mikrokapsülleri ile tablet basılmış ve bu tabletler piyasadan alınan normal salbutamol sülfat tablet ile karşılaştırılmıştır.

3.2.3.1. Tablet hazırlama yöntemi

Mikrokapsüller gerekli maddeler ile karıştırıldıktan sonra direkt basım yöntemi ile tablet şekline sokulmuştur.

Tabletlerdeki etken madde miktarı, piyasa tabletindeki miktar baz alınarak 4 mg salbutamol'e ekivalan olan 4.8 mg salbutamol sülfat içeren mikrokapsül miktarı hesap edilerek bulunmuştur.

Direkt basım yöntemiyle çalışırken, önce yardımcı maddeler ile dolgu maddesi havanda karıştırılmış, daha sonra mikrokapsüller eklenerek, karıştırma işlemi mikrokapsüllerin parçalanmaması için kübik karıştırıcıda yapılmıştır. Karışım tamamen homojen olduktan sonra 200 mg'lık örnekler alınarak eksentrik tablet basma makinasında her formül için 100 adet tablet tek tek basılmıştır.

Birim formüller şöyledir;

Formül I (F ₁): Mikrokapsül	7.7657 mg
Mısır nişastası	20.0 mg
Magnezyum stearat	6.0 mg
Laktoz	166.2343 mg
Formül II (F ₂): Mikrokapsül	8.7065 mg
Magnezyum stearat	4.0 mg
Dibazik kalsiyum fosfat	187.2935 mg

3.2.3.2. Tabletlerde yapılan kontroller

Bu kontrollerin tümü hem mikrokapsüller ile basılmış tabletler üzerinde hem de piyasa tableti üzerinde yapılmıştır.

a) Etken madde miktarı

Tabletlerdeki etken madde miktarını saptamak için, 10 tablet havanda iyice toz edilmiş ve bu toz karışımından bir tablet ağırlığında üç ayrı örnek alınmıştır. Bu örnekler ayrı ayrı balonjollere alınarak distile su ile karıştırılmıştır. Daha sonra herbir çözelti süzülerek, süzüntüler 50'şer ml'ye su ile tamamlanmış ve 276 nm dalga boyunda absorbanları suya karşı okunmuştur. Bölüm 3.2.1.3. (a) da anlatıldığı gibi hesaplanan standart eğri eşitliğinden herbir tabletteki etken madde miktarı hesaplanmıştır.

Aynı çalışma, piyasa tabletleri ve F_1 , F_2 üzerinde de yapılmış ve yine aynı yöntemle her bir tabletteki etken madde miktarı hesaplanmıştır. Bulunan değerler, literatürde belirtilen değerlerle karşılaştırılmıştır (59).

b) Yükseklik ve çap kontrolü

Tabletlerin (10 adet) yükseklik ve çapları kumpas ile ölçülmüş ve değerler yükseklik ile çap arasındaki bağıntıda yerine konulmuştur.

c) Ağırlık sapması kontrolü

20 tablet tek tek hassas terazide tartılarak ortalama ağırlık hesaplanmış ve her bir tabletin ortalama ağırlık sapması (T.F.1974'e göre) değerlendirilmiştir (56).

d) Sertlik kontrolü

10 tablet üzerinde Monsanto sertlik kontrol aleti ile çalışma yapılmış, bulunan değerlerin ortalamaları alınmış ve literatürde belirtilen değerle karşılaştırılmıştır (46).

e) Ufalanma. aşınma kontrolü

10 tablet birlikte hassas olarak tartılmış, friabilatörde dakikada 25 devir yaptırılarak 100 devir sonunda, tabletlerin toplam ağırlığı yeniden ölçülmüştür. Aradaki fark bulunarak yüzde olarak değerlendirilmiştir.

f) İn vitro çözünme hızı kontrolü

Bu çalışmalarda mikrokapsüller ile basılmış tabletlerden ve piyasa tabletlerinden in vitro koşullarda etken maddenin salımı incelenmiştir.

i) İn vitro çözünme ortamı

Bölüm 3.2.4.2.'de anlatılan nedenlere bağlı olarak çözünme ortamı olarak 0.1 N hidroklorik asit kullanılmıştır.

ii) Yöntem ve verilerin değerlendirilmesi

Kullanılan yöntem Bölüm 3.2.4.3.'de, verilerin değerlendirilmesi de Bölüm 3.2.4.4.'de anlatıldığı gibidir.

3.2.4. İn vitro çözünme hızı deneyleri

Bu deneylerde 0.5 mm'den küçük partikül iriliğindeki salbutamol sülfat kullanılarak 1:1 çekirdek-çeper oranı ile hazırlanan mikrokapsüllerden, in vitro koşullarda etken maddenin salımı incelenmiş ve saf maddenin yanı sıra, mikrokapsül, mikrokapsüller ile hazırlanan tabletler ve piyasa tableti ile karşılaştırılmıştır.

3.2.4.1. Deneyde kullanılan maddeler

0.5 mm'den küçük partikül iriliğindeki salbutamol sülfat'ın (E), aynı etken maddenin 1:1 oranında kaplanmış mikrokapsüllerinin (M), bu mikrokapsüller ile hazırlanmış iki ayrı tablet formülasyonunun (F_1, F_2) ve piyasa tabletinin (T) in vitro çözünme hızları saptanmıştır.

3.2.4.2. İn vitro çözünme ortamı

Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit'te stabil olduğu saptanmış olduğundan (Bölüm 4.1.2.) ve suni mide vasatını yansıtabilmesi açısından çözünme ortamı olarak 0.1 N hidroklorik asit kullanılmıştır.

3.2.4.3. Yöntem

İn vitro çözünme hızı deneylerinde, döner sepet ile (U.S.P.XXII) (61) beher yöntemi kullanılmıştır. Dissolüsyon cihazı içine 2 beher yerleştirilmiş ve içlerine 400'er ml 0.1 N hidroklorik asit konmuştur. Cihazdaki su banyosunun sıcaklığı $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'a ayarlanmış ve beherlerden birisinin ortasına, beherin dip kısmından 2.5 cm yükseklikte döner sepet yerleştirilmiştir. Sepetin içine

çözünme hızı incelenecek madde eklendikten sonra [200 mg salbutamol sülfat, 200 mg mikrokapsül (123.62 mg salbutamol sülfat içeren) veya tablet (~4.8 mg salbutamol sülfat içeren)], 50 devir.dakika⁻¹'da çalıştırılmıştır. Bu beherin kapağına örneklerin süzülmesinde kullanılan filtrelili enjektör ve Whatman süzgeç kağıdı takılmıştır. Belirli zaman aralıklarında in vitro çözünme ortamından 5'er ml örnekler alınmış, alınan her örneğin yerine diğer beherden 5 ml 0.1 N hidroklorik asit eklenmiştir. Her örnek in vitro çözünme ortamının aynı düzeyinden alınmıştır. Daha sonra örnekler tüplere konmuş ve gerekli seyreltmeler yapılarak (her çalışma için farklı) çalışılan dalga boyunda absorbanları ölçülmüştür.

3.2.4.4. Verilerin değerlendirilmesi

Ölçülen absorbanlardan, standart eğrinin eşitliği [Bölüm 3.2.1.3. (b)] yardımı ile salınan salbutamol sülfat miktarları hesaplanmıştır. Daha sonra ortalamalar alınarak zamana karşı yüzde salım grafiğe geçirilmiştir. Tüm bu işlemler her farklı çalışma için en az yedi defa tekrarlanmıştır.

Çözünme verilerinin kinetik değerlendirilmesi bu amaç için yazılmış bir bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır (1). Veriler Hixon-Crowell (modifiye), birinci derece, sıfır derece, Hixon-Crowell (sink), RRSBW, Q-Square root of time, Higushi, Hopfenberg küresel, Hopfenberg silindir ve Hopfenberg slab kinetiklerine uygulanmıştır.

Daha sonra veriler Akaike kriteri ve determinasyon katsayılarına göre incelenmiştir.

4. BULGULAR

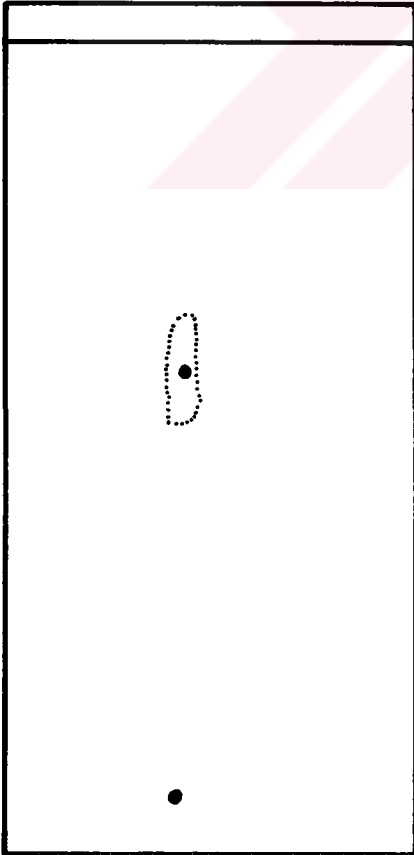
Bu bölümde salbutamol sülfat'ın saflığını onaylamak üzere kimyasal ve fizikokimyasal özellikleri, mikroenkapsülasyonu, yapılan in vitro çözünme hızı deneyleri ve tabletlerdeki etken madde miktarı ile tablet kontrollerine ait deneylerin bulguları verilmiştir.

4.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları

4.1.1. Salbutamol sülfat'ın standartlara uygunluğu

4.1.1.1. İnce tabaka kromatografisi

Bölüm 3.2.1.1. (a) da anlatılan şekilde çalışıldığında elde edilen sonuç Şekil 4-1'de verilmiştir. Salbutamol sülfat için R_f değeri 0.56 olarak bulunmuştur. Bu değer literatürde verilen R_f değerine uygundur (14).



Adsorban : Silikajel 60 G

Çözücü sistemi : Derişik amonyak
çözeltisi -Metanol (1.5:100)

Uygulanan çözelti : Salbutamol sülfat'ın
etanolda'ki çözeltisi (25°C)

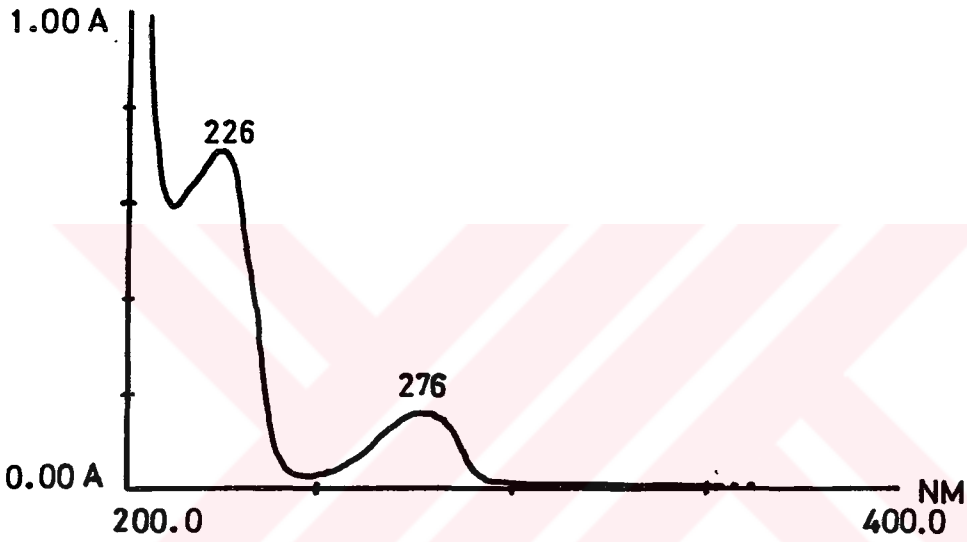
Lekelerin saptanması : Potasyum
permanganat çözeltisi püskürtülerek

Şekil 4-1. Salbutamol sülfat'ın ince tabaka kromatogramı

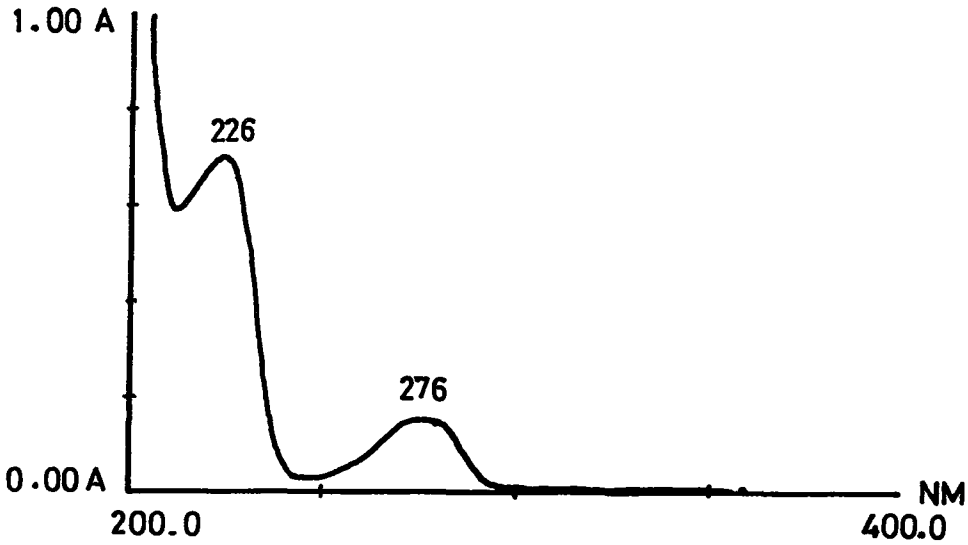
4.1.1.2. U.V. Spektrumu

Salbutamol sülfat'ın U.V. spektrumu, Bölüm 3.2.1.1. (b) de anlatılan yöntem ile su içinde alındığında, maksimum dalga boyunun 276 nm'de olduğu bulunmuştur. Ayrıca 226 nm'de de belirgin bir pik görülmüştür (14). Spektrum Şekil 4-2'te verilmiştir.

Aynı şekilde 0.1 N hidroklorik asit içinde 25 µg/ml konsantrasyondaki çözeltisinin 400-200 nm arasında çekilen U.V. spektrumunda 276 nm ve 226 nm dalga boyunda pikler görülmüştür (Şekil 4-3)



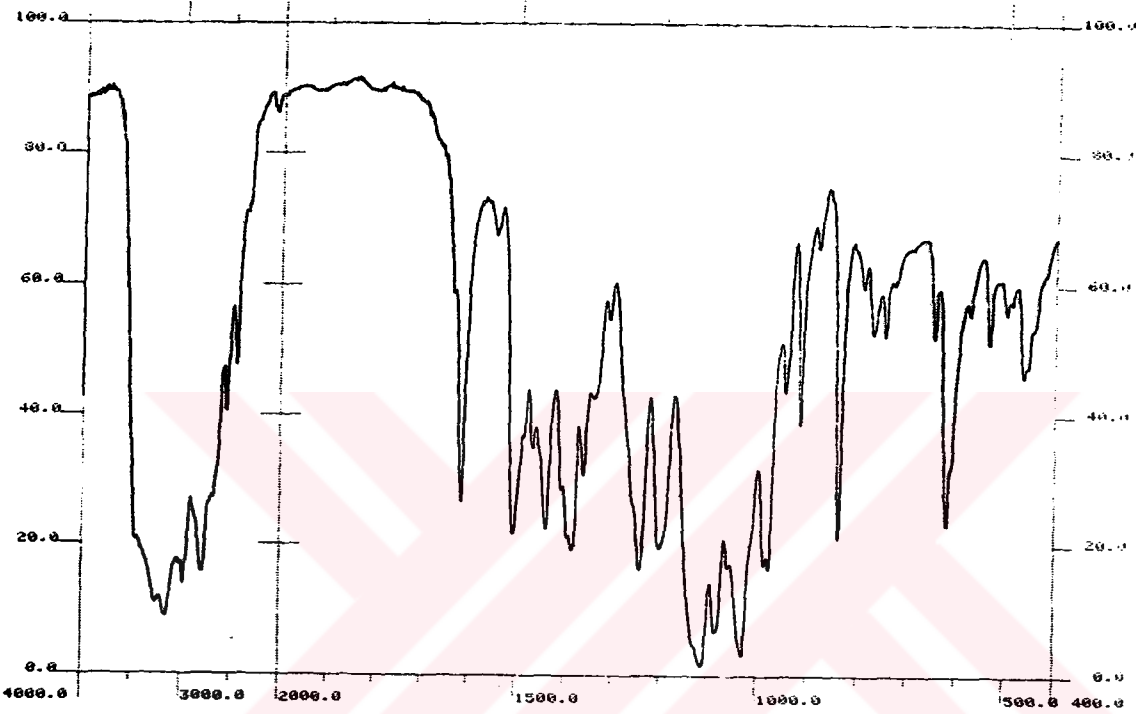
Şekil 4-2. Salbutamol sülfat'ın sulu çözeltisinin U.V. spektrumu



Şekil 4-3. Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit'teki U.V. spektrumu

4.1.1.3. I.R. Spektrumu

Salbutamol sülfat'ın potasyum bromür diskle I.R. spektrumu, 1324, 1250, 1196, 1085 ve 1028 cm^{-1} 'de karakteristik pikler göstermiştir. Spektrum Şekil 4-4'te verilmiştir.



Şekil 4-4. Salbutamol sülfat'ın potasyum bromür diskle I.R. spektrumu

4.1.1.4. Erime derecesi

Literatür'de (14) salbutamol için verilen 156°C 'da erime olmadan dekompozisyon görülmüştür.

4.1.1.5. Çözünürlüğün saptanması

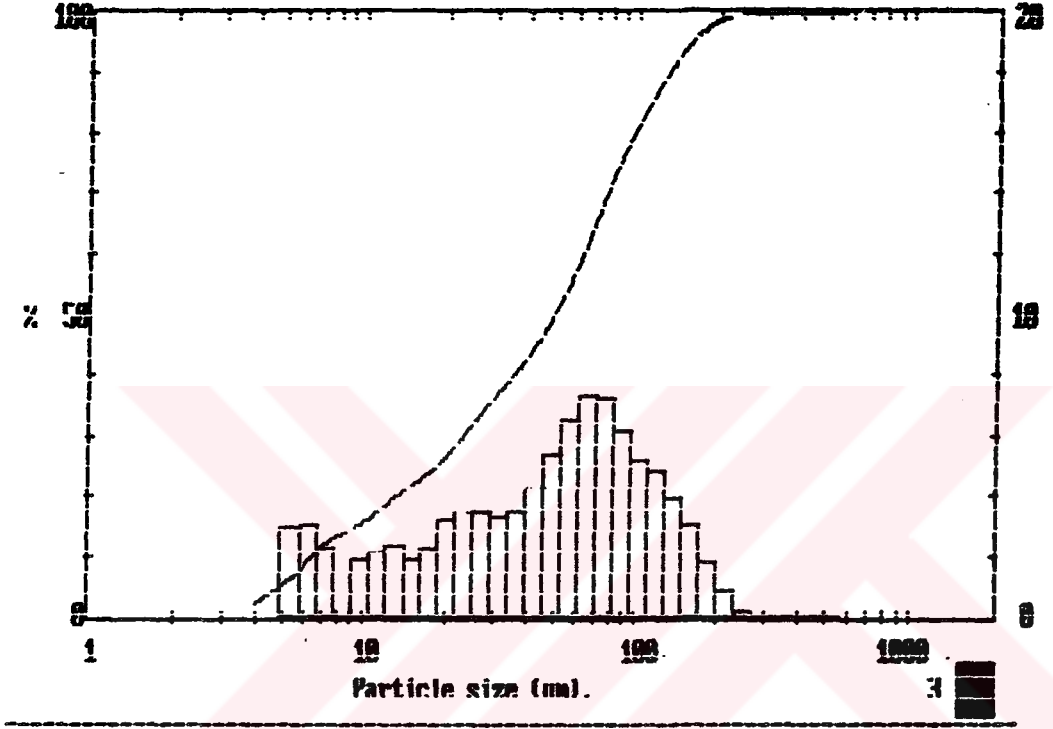
Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asitteki çözünürlüğü Çizelge 4-1'de verilmiştir.

Çizelge 4-1 Salbutamol sülfat'ın çözünürlüğü

Ortam	Sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)	Çözünürlük
0.1 N HCl	25	0.27 g/ml

4.1.1.6. Partikül boyut analizi

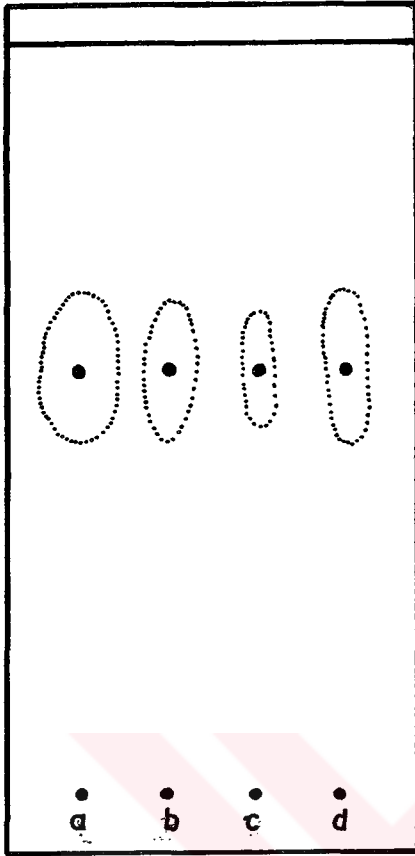
Salbutamol sülfat'ın partikül boyut dağılımı Şekil 4-5'te verilmiştir. Bu analiz sonucunda partiküllerin %90'nının 129 μm 'nin altında olduğu ve spesifik yüzey alanının 0.35 m^2/cc olduğu bulunmuştur.



Şekil 4-5. Salbutamol sülfat'ın partikül boyut dağılımı

4.1.2. Salbutamol sülfat'ın çalışma koşullarındaki stabilitesi

Salbutamol sülfat'a ait stabilite bulguları Şekil 4-6'da verilmiştir. R_f değerleri 0.56 olarak bulunmuştur.



Adsorban : Silikajel 60 G

Çözücü sistemi : Derişik amonyak
çözeltisi - Metanol (1.5:100)

Uygulanan çözeltiler :

- Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asitteki çözeltisi (25°C)
- Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde 37°C'daki çözeltisi
- Salbutamol sülfat'ın etanoldeki çözeltisi (25°C)
- Salbutamol sülfat'ın sikloheksan içinde 80°C'a yükseltip 30°C'a indirilmiş çözeltisi

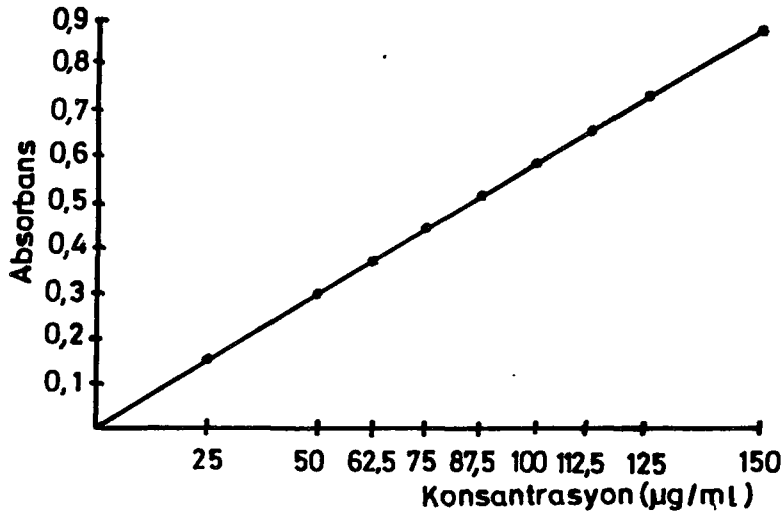
Lekelerin saptanması : Potasyum permanganat çözeltisi püskürtülerek

Şekil 4-6. Salbutamol sülfat'ın stabilite bulgularına ilişkin kromatogram

4.1.3. Salbutamol sülfat'ın miktar tayini için kullanılan yöntem

4.1.3.1. Salbutamol sülfat'ın çözücü su olduğunda standart eğrisi

Bölüm 3.2.1.3. (a) da anlatılan çözeltilerin 276 nm'de absorbanları ölçülmüş ve standart eğri çizilmiştir (Şekil 4-7). Standart eğriye ait istatistiksel değerler Çizelge 4-2'de verilmiştir.



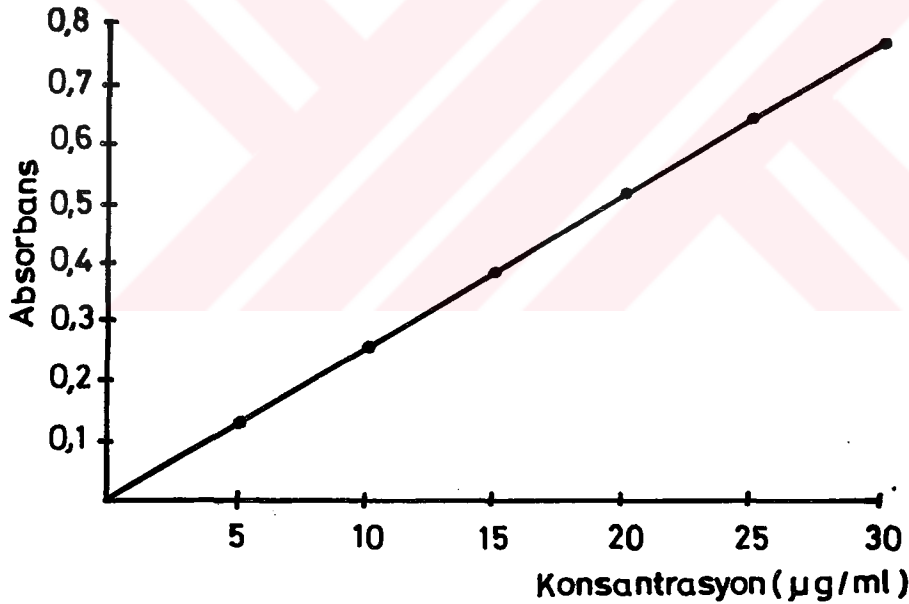
Şekil 4-7. Salbutamol sülfat'ın su içindeki standart eğrisi

Çizelge 4-2. Salbutamol sülfat'ın su içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 5.77 \times 10^{-3} x + 8.35 \times 10^{-3}$
Eğim	5.77×10^{-3}
Kesme değeri	8.35×10^{-3}
Korelasyon katsayısı (r)	0.9999

4.1.3.2. Salbutamol sülfat'ın çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda standart eğrisi

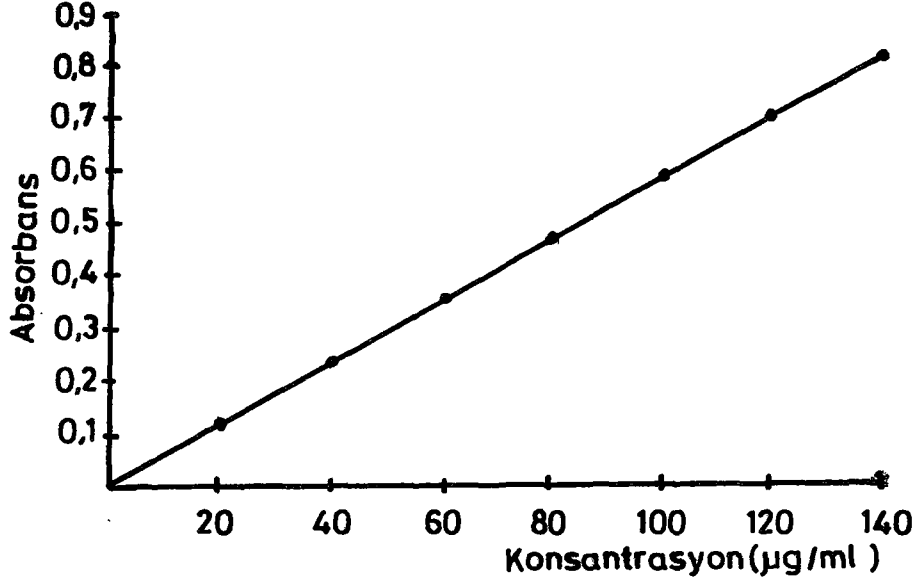
Bölüm 3.2.1.3.(b) de anlatıldığı gibi hazırlanan çözeltiler yardımı ile her iki dalga boyunun ölçülen absorpsanları ile standart eğrileri çizilmiştir. 226 nm dalga boyuna ait standart eğri Şekil 4-8'de, 276 nm dalga boyuna ait standart eğri ise Şekil 4-9'da gösterilmiştir. Bu standart eğrilere ait eşitlik ve diğer değerler ise Çizelge 4-3 ve Çizelge 4-4'de verilmiştir.



Şekil 4-8. Salbutamol sülfat'ın çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda 226 nm dalga boyundaki standart eğrisi

Çizelge 4-3. Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde, 226 nm dalga boyundaki standart eğrisine ait değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 2.53 \times 10^{-2} x + 1.15 \times 10^{-2}$
Eğim	2.53×10^{-2}
Kesme değeri	1.15×10^{-2}
Korelasyon katsayısı (r)	0.9999



Şekil 4-9. Salbutamol sülfat'ın çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda 276 nm dalga boyundaki standart eğrisi

Çizelge 4-4. Salbutamol sülfat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde, 276 nm dalga boyundaki standart eğrisine ait değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 5.88 \times 10^{-3} x + 2.86 \times 10^{-3}$
Eğim	5.88×10^{-3}
Kesme değeri	2.86×10^{-3}
Korelasyon katsayısı (r)	0.9998

4.1.4. Etil selüloz'un standartlara uygunluğu

4.1.4.1. U.V. spektrumu

Bölüm 3.2.1.4. (a) da anlatıldığı gibi elde edilen U.V. spektrumunda maksimum absorbans 215 nm'de bulunmuştur. Spektrum Şekil 4-10'da verilmiştir.

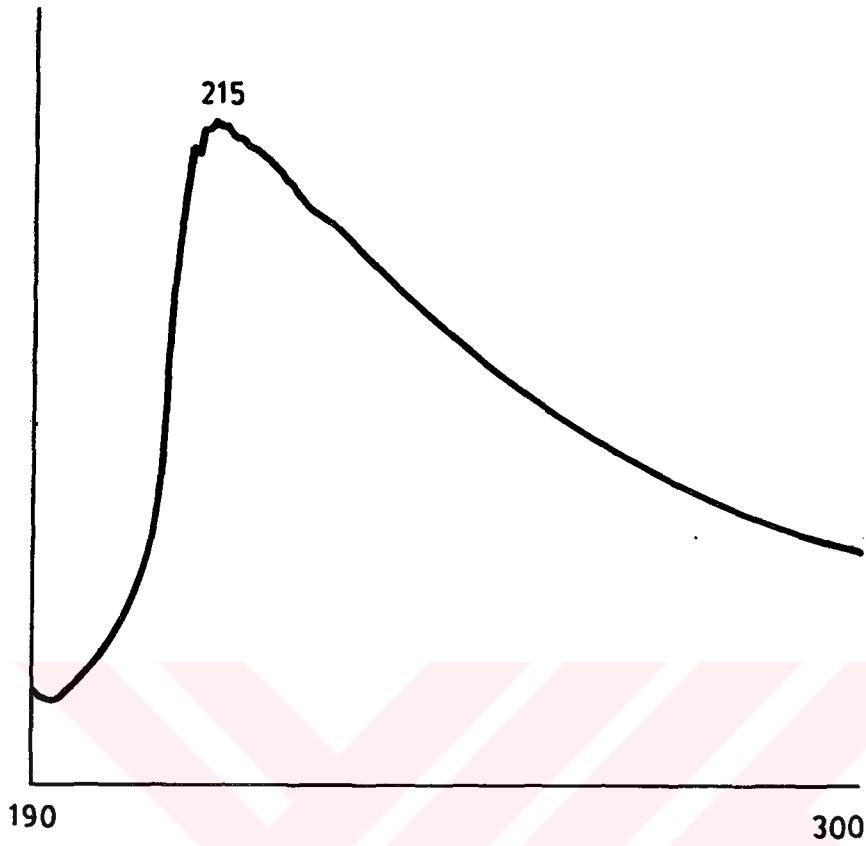
4.1.4.2. I.R. spektrumu

Bölüm 3.2.1.4. (b) de anlatıldığı üzere elde edilen I.R. spektrumu Şekil 4-11'de verilmiştir. Bu spektrumda elde edilen pikler literatürdeki ile uyum içindedir (63).

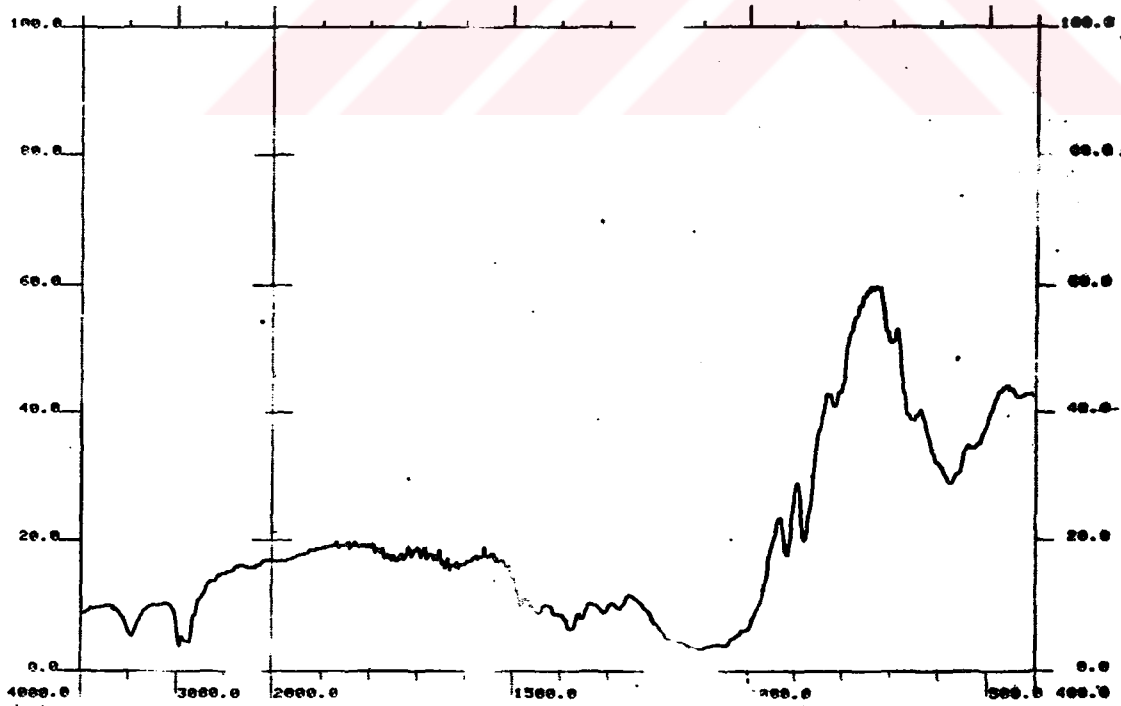
4.1.4.3. Erime derecesi

Etil selüloz'un erime derecesi, 154°C olarak bulunmuştur. Bu değer,

literatürde belirtilen değerler arasındadır (12).



Şekil 4-10. Etil selüloz'un U.V. spektrumu



Şekil 4-11. Etil selüloz'un potasyum bromür diskle I.R. spektrumu

4.2. Mikrokapsülleme Deneylerinin Bulguları

4.2.1. Mikrokapsüllerin özellikleri

4.2.1.1. Mikrokapsül verimi

Hazırlanan mikrokapsüllerin Bölüm 3.2.2.2. (a) da anlatıldığı gibi hesaplanan verimleri Çizelge 4-5'de verilmiştir.

Çizelge 4-5. Faz ayrışması yöntemi ile hazırlanan mikrokapsüllerin verimi

Çekirdek-çeper oranı	Kullanılan partikül iriliği(mm)	Verim(%)
1 : 1	< 0.5	74.35

4.2.1.2. Mikrokapsüllerde etken madde miktarı

Hazırlanan mikrokapsüllerde etken madde miktarı Bölüm 3.2.2.2. (b) de anlatıldığı gibi spektrofotometrik olarak saptanmış ve Çizelge 4-6'da verilmiştir.

Çizelge 4-6. Hazırlanan mikrokapsüllerde etken madde miktarı

Çekirdek-çeper oranı	Kullanılan partikül iriliği(mm)	Etken madde miktarı(%)	Kullanıldığı tablet
1 : 1	< 1.19	61.81	Formül I
1 : 1	<1.19	55.13	Formül II

4.3. Tabletler Üzerinde Yapılan Deneylere Ait Bulgular

4.3.1. Tabletlerde yapılan kalite kontrolleri

4.3.1.1. Tabletlerdeki etken madde miktarı

Hazırlanan tabletlerde ve piyasa tabletlerinde etken madde miktarı Bölüm 3.2.3.2. (a) da anlatıldığı gibi spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve Çizelge 4-7'de verilmiştir. Bulunan değerlerin teorik değerlerden sapmaları, literatüre uyum göstermektedir (59).

Çizelge 4-7. Tabletlerdeki etken madde miktarı

	Bir tabletteki etken madde miktarı (mg)
Piyasa tableti	4.6506
Formül I	5.0165
Formül II	4.4460

4.3.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü

Tabletlerin yükseklik ve çap kontrolü Bölüm 3.2.3.2. (b) de anlatıldığı gibi yapılmış ve değerler Çizelge 4-8'de verilmiştir.

Çizelge 4-8. Tabletlerin çap/yükseklik (d/h) değerleri

	d/h
Piyasa tableti	3.2830
Formül I	2.7655
Formül II	4.3216

4.3.1.3. Ağırlık sapması kontrolü

Ağırlık sapması kontrolü Bölüm 3.2.3.2. (c) de anlatılan şekilde yapılmış ve tabletlerin ağırlık sapmaları Çizelge 4-9'da verilmiştir. Bulunan değerler T.F. 1974'de verilen değerlere uygundur (56).

Çizelge 4-9. Tabletlerin ağırlık sapmasına ait değerler

	Ortalama ağırlık (mg) ve ortalama yüzde sapma
Piyasa tableti	196.2 ± 0.673
Formül I	199.9 ± 1.580
Formül II	195.9 ± 0.312

4.3.1.4. Sertlik kontrolü

Tabletler üzerinde Bölüm 3.2.3.2. (d) de anlatıldığı gibi yapılan sertlik

kontrolüne ait değerler Çizelge 4-10'da verilmiştir. Elde edilen değerler literatürde verilen değerlere uygun değildir (46).

Çizelge 4-10. Tabletlerin ortalama sertlik değerleri

	Ortalama sertlik (kg/cm ²)
Piyasa tableti	1.30
Formül I	0.63
Formül II	2.14

4.3.1.5. Ufalanma, aşınma kontrolü

Bölüm 3.2.3.2. (e) de anlatıldığı gibi kontrol yapılmış ve değerler Çizelge 4-11'de verilmiştir.

Çizelge 4-11. Tabletlerin ufalanma, aşınma kontrolüne ait değerler

	Friabilite (%)
Piyasa tableti	0
Formül I	3.6511
Formül II	1.3808

4.3.1.6. İn vitro çözünme hızı kontrolü

Tabletler üzerinde in vitro çözünme hızı kontrolü Bölüm 3.2.4.3.'de anlatıldığı gibi yapılmış ve değerler Çizelge 4-12'de, salım profilleri ise Şekil 4-12'de verilmiştir.

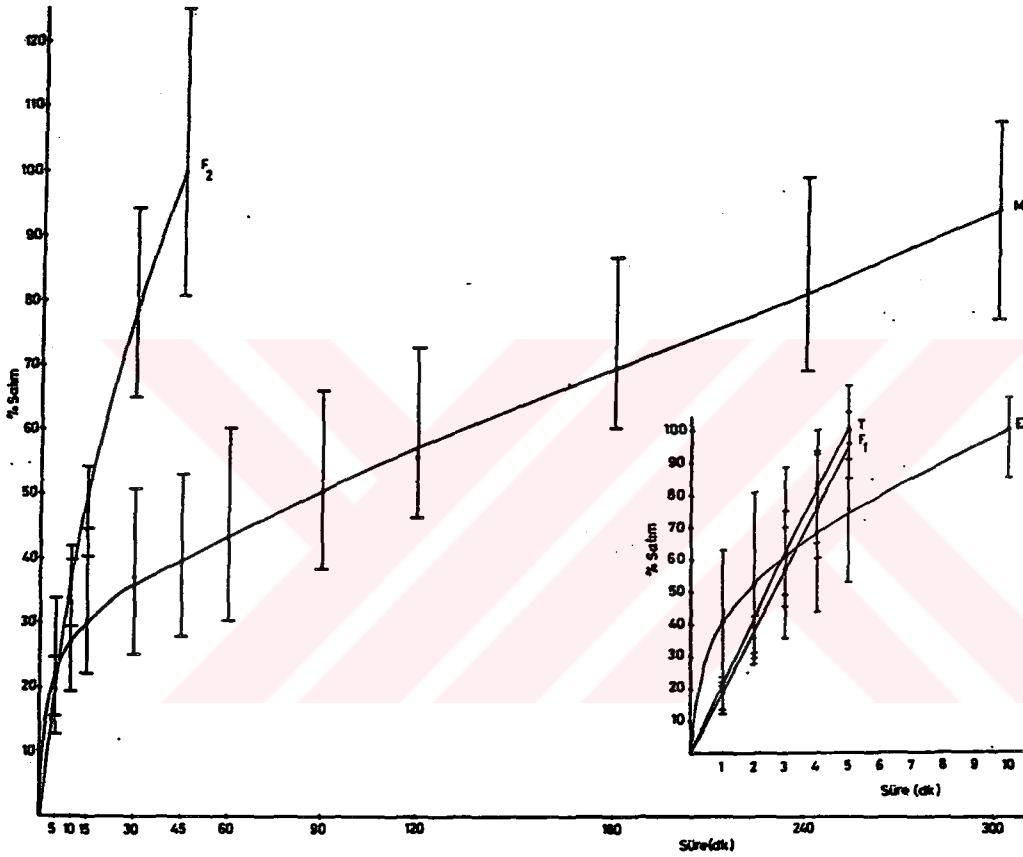
4.4. İn Vitro Çözünme Hızı Deneylerinin Bulguları

Bölüm 3.2.4.3.'de anlatıldığı gibi yapılan çözünme hızı deneylerine ait yüzde çözünen kümülatif miktarlar Çizelge 4-12'de verilmiştir. Burada en az yedişer deneyin ortalamaları alınmıştır. Salınan yüzde kümülatif miktarlar, zamana karşı grafiğe geçirilmiş ve Şekil 4-12'de verilmiştir.

Çözünme verilerinin, Hixson-Crowell (modifiye), birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell (sink), RRSBW, Q-Square root of time, Higushi, Hopfenberg küresel, Hopfenberg silindir ve Hopfenberg slab, kinetiklerine

uygulanması ile elde edilen değerler Çizelge 4-13'de verilmiştir.

Akaike kriteri ve determinasyon katsayılarına göre incelenen verilerden Formül I, Formül II ve piyasa tableti için en uygun kinetiğin sıfır derece, etken madde ve mikrokapsül içinde Q-Square root of time olacağına karar verilmiş ve bu kinetiklere ait değerler Çizelge 4-14 ve Çizelge 4-15'de gösterilmiştir. Şekil 4-13 ve Şekil 4-14'de ise bu değerler grafiğe geçirilmiştir.



Şekil 4-12. Salbutamol sülfat ile mikrokapsüllerinin ve piyasa tableti ile mikrokapsül tabletlerinin salım profilleri

Çizelge 4-12.Salbutamol süfatı'nın saf madde, mikrokapsülleri ve piyasa tableti ile mikrokapsüli tabletlerinden salınan kümülatif yüzde miktarları ile standart hataları

Süre (dk)	Madde kodu (Yüzde salım ± Standart hata)				
	E	T	F ₁	F ₂	M
1	40.99 ± 9.36	19.71 ± 3.20	18.27 ± 2.96	-	-
2	52.88 ± 11.86	37.99 ± 4.20	35.22 ± 3.90	-	-
3	61.08 ± 13.07	61.61 ± 7.66	57.11 ± 7.10	-	-
4	68.31 ± 12.89	81.88 ± 10.27	75.91 ± 9.53	-	-
5	75.22 ± 12.22	99.99 ± 6.57	96.48 ± 6.09	19.89 ± 1.43	22.44 ± 4.74
10	99.99 ± 5.36	-	-	35.43 ± 2.00	26.61 ± 4.83
15	-	-	-	48.29 ± 2.30	29.64 ± 5.24
30	-	-	-	79.04 ± 4.10	36.74 ± 5.99
45	-	-	-	99.99 ± 5.92	39.95 ± 5.68
60	-	-	-	-	43.48 ± 6.53
90	-	-	-	-	50.15 ± 6.26
120	-	-	-	-	55.55 ± 6.01
180	-	-	-	-	69.53 ± 6.07
240	-	-	-	-	81.40 ± 6.90
300	-	-	-	-	93.85 ± 7.11

Çizelge 4-13. Etken maddede, deneysel tablet formülasyonu, piyasa tableti ve mikrokapsülün gözünme hızı kinetiklerinin matematiksel modellere uyumu çalışmalarının bulguları

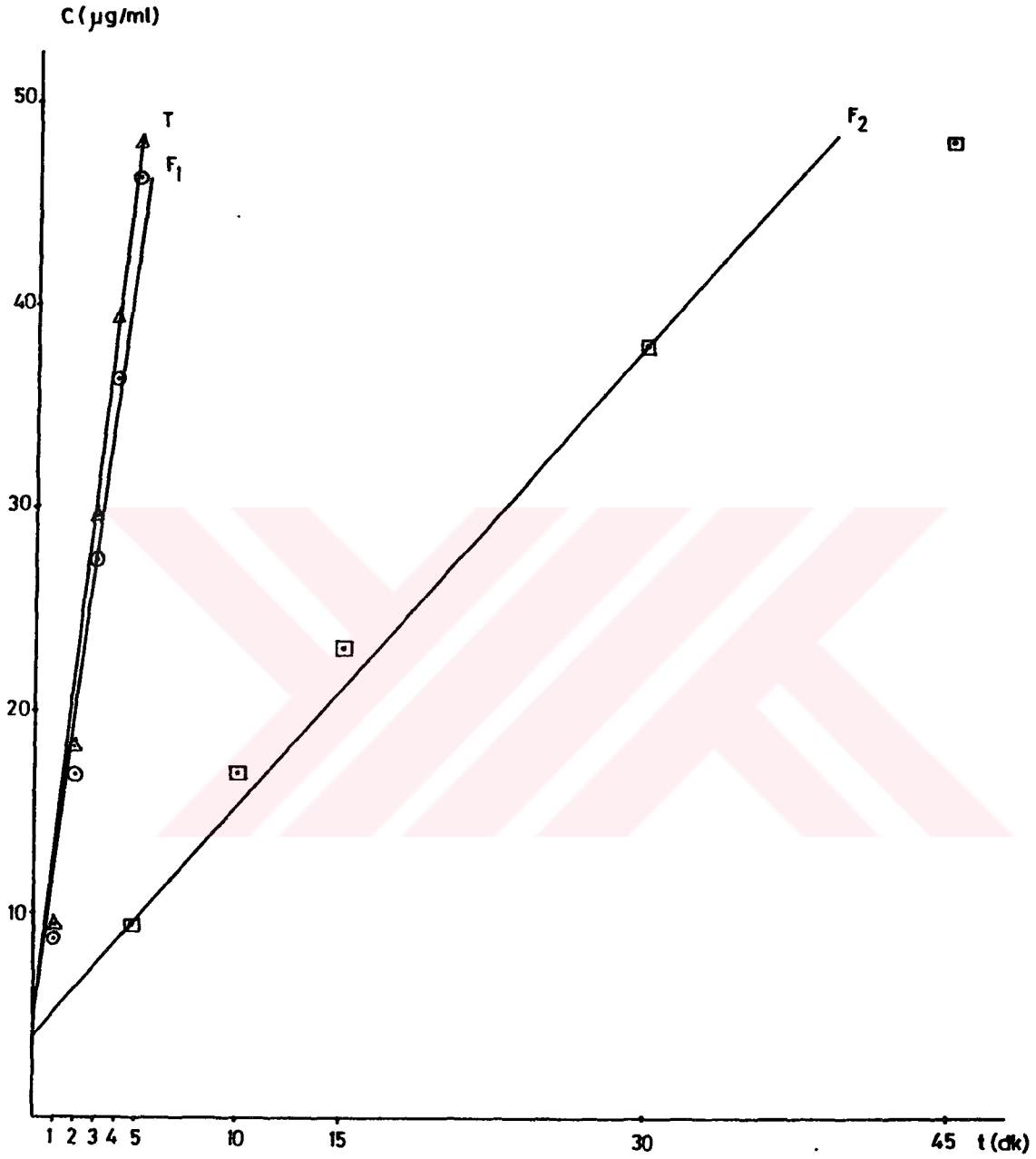
EŞİTLİK/KOD	E		F ₁		F ₂		T		M	
	AIC	r ²	AIC	r ²	AIC	r ²	AIC	r ²	AIC	r ²
HIXSON-CROWELL (MODİFİYE)	- 20.786	0.909	- 20.417	0.975	- 20.065	0.974	- 17.781	0.952	- 32.001	0.926
	- 3.216	0.869	- 2.354	0.834	- 6.037	0.790	- 5.317	0.644	- 17.897	0.929
BİRİNCİ DERECE	- 1.421	0.968	- 29.328	0.999	- 10.935	0.982	- 30.837	0.998	- 4.536	0.986
	- 16.924	0.959	- 11.992	0.923	- 13.608	0.938	- 8.064	0.855	- 15.241	0.976
HIXSON-CROWELL (SINK)	- 13.203	0.800	- 17.159	0.947	- 12.824	0.896	- 11.292	0.850	- 29.781	0.894
	- 23.971	0.999	- 10.286	0.981	- 15.857	0.999	- 10.267	0.987	- 34.417	0.986
Q-SQUARE ROOT OF TIME	- 16.862	0.959	- 5.700	0.923	- 9.579	0.938	- 2.570	0.855	- 11.287	0.976
	- 8.850	0.989	- 8.094	0.957	- 20.129	0.982	- 5.823	0.933	- 8.125	0.988
HOPFENBERG KÜRESEL	- 8.850	0.989	- 8.094	0.957	- 20.129	0.982	- 5.823	0.933	- 8.125	0.988
	- 1.876	0.968	- 26.032	0.999	- 8.563	0.982	- 30.845	0.998	- 0.275	0.986
HOPFENBERG SİLİNDİR	- 1.876	0.968	- 26.032	0.999	- 8.563	0.982	- 30.845	0.998	- 0.275	0.986
	- 1.876	0.968	- 26.032	0.999	- 8.563	0.982	- 30.845	0.998	- 0.275	0.986
HOPFENBERG SLAB	- 1.876	0.968	- 26.032	0.999	- 8.563	0.982	- 30.845	0.998	- 0.275	0.986
	- 1.876	0.968	- 26.032	0.999	- 8.563	0.982	- 30.845	0.998	- 0.275	0.986

Çizelge 4-14. Sıfır derece kinetiğine ait değerler

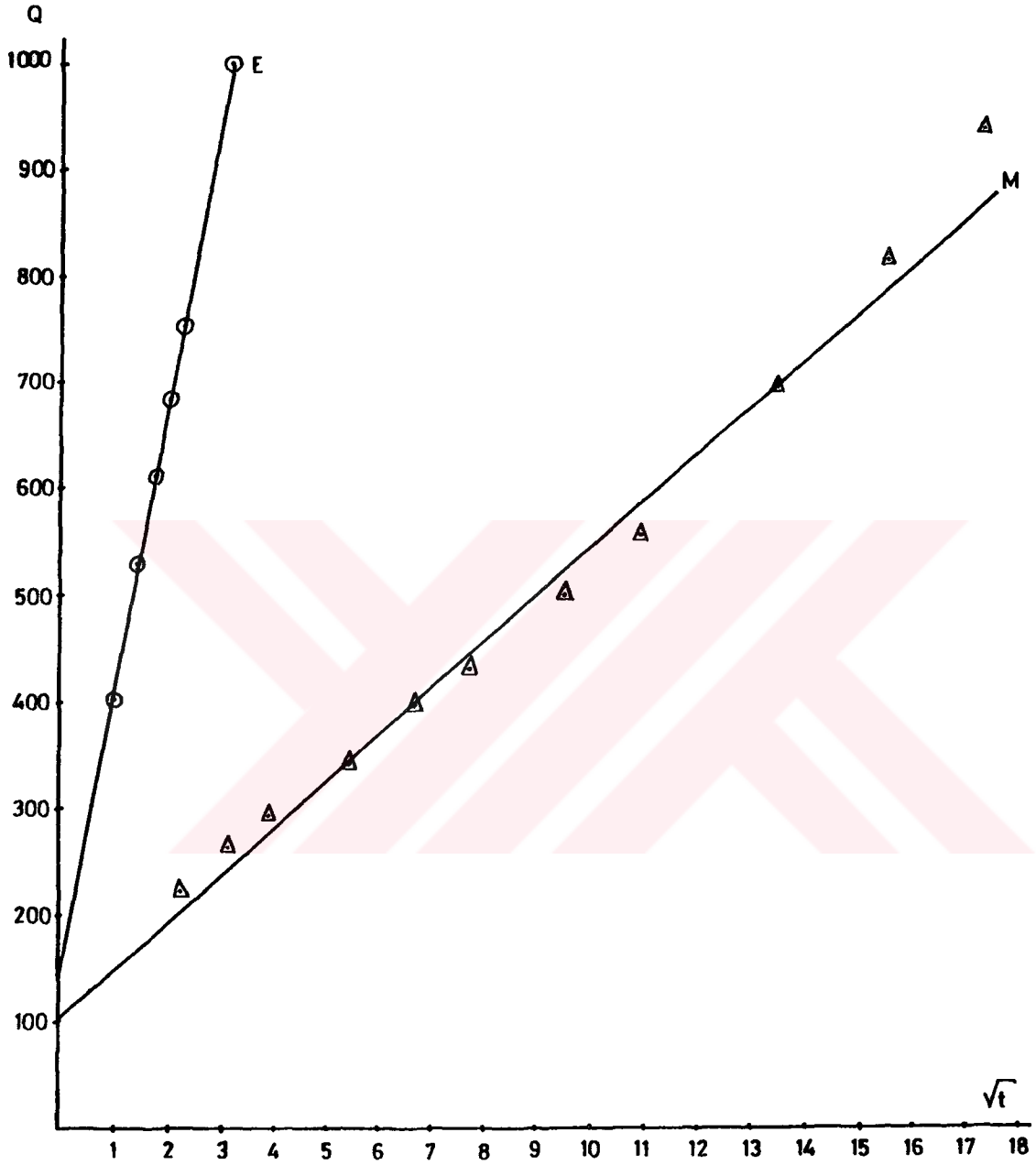
t (dk)	C (µg/ml)		
	F ₁	F ₂	T
1	8.77	-	9.46
2	16.91	-	18.24
3	27.41	-	29.57
4	36.44	-	39.30
5	46.31	9.55	48.00
10	-	17.01	-
15	-	23.18	-
30	-	37.94	-
45	-	48.00	-

Çizelge 4-15. Q-Square root of time kinetiğine ait değerler

\sqrt{t}	Q	
	E	M
1	409.9	-
1.41	528.8	-
1.73	610.8	-
2	683.1	-
2.24	752.2	224.4
3.16	999.9	266.1
3.87	-	294.4
5.48	-	367.4
6.71	-	399.5
7.75	-	434.8
9.49	-	501.5
10.95	-	555.5
13.42	-	695.3
15.49	-	814
17.32	-	938.5



Şekil 4-13. Piyasa tableti ve mikrokapsüller ile hazırlanan tabletlerin sıfır derece kinetik ile salınımı



Şekil 4-14. Salbutamol sülfat ve mikrokapsüllerinin Q-Square root of time kinetiği ile salınımı

5. GENEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

5.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneyler

Mikroenkapsülasyon işleminde çekirdek maddesi olarak kullandığımız salbutamol sülfat ile çeper maddesi olan etil selüloz'un standartlara uygunluğunu kontrol edebilmek için bir seri deney yapılarak, bulgular literatürde verilen değerlerle karşılaştırılmıştır.

Salbutamol sülfat'ın ince tabaka kromatografisine ait R_f değeri (Bölüm 3.2.1.1. a), U.V. spektrumu (Bölüm 3.2.1.1. b), I.R. spektrumu (Bölüm 3.2.1.1. c) ve erime derecesinin (Bölüm 3.2.1.1. d), literatür verilerine (14) uygun olduğu bulunarak, maddenin saf olduğu anlaşılmıştır.

Aynı şekilde etil selüloz'unda standartlara uygunluğu incelenmiş, U.V. spektrumu (Bölüm 3.2.1.4. a), I.R. spektrumu (Bölüm 3.2.1.4. b) ve erime derecesi (Bölüm 3.2.1.4. c) bulgularının literatür verilerine (63,12) uygunluk gösterdiği bulunmuştur.

5.2. Miktar Tayinleri

Mikrokapsülü yapılacak salbutamol sülfat'ın mikrokapsüllerdeki miktarının belirlenmesinde ve in vitro salım deneylerinde salınan madde miktarının saptanmasında kullanılacak bir yöntem belirlemek için literatür araştırması yapılmıştır. Literatürde kayıtlı yöntemler gözden geçirildiğinde (6,9,11,47,49,50,58,60) hem kolay hem de diğer yöntemler kadar seçici ve duyarlı olan U.V. spektrofotometrik yöntem uygun bulunmuştur.

Çalışmalarımız süresince yaptığımız deneylerde farklı çözücüler ve farklı dalga boyları kullanıldığından, her bir ortam ve dalga boyu için ayrı ayrı standart eğri çizilmiştir (Şekil 4-7, 4-8, 4-9). Bu standart eğrilere ait eşitlikler hesaplanarak, okunan absorbans değerlerinden, bu eşitlikler yardımı ile maddemizin miktarı hesaplanmıştır (Bölüm 4.1.3.). Ayrıca bu eğrilerin korelasyon katsayıları hesaplanarak (Çizelge 4-2, 4-3, 4-4), yöntemin duyarlı ve tekrarlanabilir olduğu kanıtlanmıştır.

Mikrokapsül hazırlarken çeper maddesi olarak kullandığımız etil selüloz'un miktar tayini deneylerimizde spektrofotometrik ölçümler üzerinde etkisi olup olmadığını incelemek için $1 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ konsantrasyondaki çözeltisinin 400-200 nm dalga boyu arasında spektrumu alındığında, 276 ve 226 nm'lerde absorbans değeri elde edilmemesi ve maksimum dalga boyunun 215 nm'de

olması spektrofotometrik ölçümler üzerinde etkisinin olmayacağını kanıtlamıştır.

5.3. Salbutamol Sülfat Mikrokapsüllerinin Hazırlanmaları

Mikroenkapsülasyona başlamadan önce maddemiz ilk olarak eleme ile fraksiyonlandırılarak partikül çapı 0.5 mm'den küçük olanlar ayrılmış ve daha sonra ayrılan bu fraksiyonda partikül boyut analizi yapılarak partiküllerin % 90'ınının 129 µm'nin altında olduğu bulunmuştur (Bölüm 4.1.1.6.).

Mikrokapsül hazırlamada, kolay ve iyi sonuç veren bir yöntem olduğu için koaservasyon tercih edilmiş ve maddemiz suda çözündüğü içinde , suda çözünen maddelere uygulanan koaservasyon yöntemleri gözden geçirilmiştir. Bunlar arasından çalışma şartlarımıza uygunluğu nedeniyle Jalsenjak ve ark.'nın (26) geliştirdiği yöntem seçilmiştir (Bölüm 3.2.2.1.). Ayrıca mikroenkapsülasyonda 1:1 çekirdek-çeper oranı seçilerek çalışma boyunca sabit tutulmuştur.

Mikrokapsüllerin irilikleri hazırlama sırasındaki karıştırma hızına bağlı olarak da değişebilir. Karıştırma hızı arttıkça, mikrokapsüller daha küçük olmakta, karıştırmaya ara verildiğinde veya karıştırma hızı değiştirildiğinde ise mikrokapsüllerin yüzeyleri bozulmaktadır. Bu nedenle mikrokapsülleme işlemi boyunca hız hiç değiştirilmemelidir (26). Bütün bunlar gözönünde tutularak karıştırma hızı 560 devir-dakika⁻¹ olarak sabit tutulmuştur.

Kullandığımız yöntemde, faz ayrışması sıcaklığa bağlı olduğundan, sıcaklığın yükseltilmesi ve düşürülmesi hızının da mikrokapsül şekil ve iriliğine etkisi vardır. Hızlı yapılan ısıtmada partiküller topaklanır, hızlı yapılan soğutmada ise partikül yüzeyleri pürüzlü olur ve etken maddeye kadar uzanan iğne deliği gözenekler oluşabilir (39). Bu nedenle çalışmalarımızda ısıtma ve soğutma işlemi sabit sürelerde yapılmış, yaklaşık bir saat süren soğutma işlemi tüm mikrokapsüllemelerde aynı tutulmuştur. Isıtma işleminde termostat kullanılmış, soğutma işlemi ise, su banyosuna bir taraftan soğuk su veren, diğer taraftan aynı hızla suyu boşaltan bir sistemle yapılmıştır.

Hazırlanan mikrokapsüllerin tümünün aynı irilikte olması için kurutulduktan sonra 1.19 mm çapındaki elekten elenmiş ve deneylerde sadece elekten geçen fraksiyonlar kullanılmıştır.

Mikroenkapsülasyon esnasında 80°C'a kadar çıkıldığından hazırlanan mikrokapsüllerde salbutamol sülfat'ın bu sıcaklıkta parçalanıp parçalanmadığı ince tabaka kromatografisi ile incelenmiştir (Bölüm 3.2.1.2. b). Herhangibir parçalanma ürününe ait leke bulunmaması salbutamol sülfat'ın

mikroenkapsülasyon sırasında parçalanmadığını göstermiştir (Bölüm 4.1.2., Şekil 4-6).

Hazırladığımız mikrokapsüllerin verimleri % 74.35 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın amacı daha yüksek verime sahip mikrokapsüller hazırlamak olmadığından, bu konuda bir çaba harcanmamıştır.

5.4. Tabletler Üzerinde Yapılan Deneyler

Hazırlanan tabletlerde ve piyasa tabletlerinde kalite kontrolleri (Bölüm 4.3.1.) yapıldığında F₂ kodlu tabletin F₁'e göre daha ideal olduğu bulunmuştur.

F₁ ve F₂ kodlu tabletlerdeki etken madde miktarının teorik olarak hesap edilen 4.8 mg'dan sapma göstermesi, mikrokapsüllerdeki partikül iriliğinin farklı olmasına ve deneysel hatalara bağlı olarak açıklanabilir.

5.5. İn Vitro Salım (Çözünme Hızı)

Hem salbutamol sülfat'ın dayanıklılığı bilindiğinden (Bölüm 4.1.2.) hem de in vivo absorpsiyon ortamını yansıtabilmesi açısından in vitro çözünme ortamı olarak 0.1 N hidroklorik asit seçilmiştir. Yine mide ortamının peristaltik hareketlerini yansıtabilmesi ve sonuçların farmakopeler ile karşılaştırılabilmesi için USP XXII'de kayıtlı döner sepet kullanılarak 50 devir.dakika⁻¹ hız ile çalışılmıştır. Deney süresince çözünme ortamının sıcaklığı vücut sıcaklığı olan 37 ± 0.5°C'da sabit tutulmuştur.

Saf madde, mikrokapsül, tablet formülasyonları ve piyasa tabletine ait salım sonuçları Çizelge 4-12'de ve Şekil 4-12'de verilmiştir. Görülüyor ki saf salbutamol sülfat'ın salım hızı yüksektir ve 10 dakika içinde denge çözünürlüğüne erişmektedir. Mikrokapsülde ise bu süre çok daha uzundur. Mikrokapsülde denge çözünürlüğüne erişmenin 5 saat'e kadar uzaması, ilacın çözünme hızının çeper tarafından kontrol edildiğini göstermektedir. Denge çözünürlüğüne ulaşma süresinin uzun olması nedeniyle farklı bir çeper oranına gidilmemiş, bütün çalışmalarda aynı 1:1 çekirdek-çeper oranı kullanılmıştır.

Kontrollü salımın amaçlandığı bu tip ön çalışmalarda, etken maddenin 3 saatte %40 ile 65 arası, 6 saatte ise %55 ile 80 arası salınımı kabul edilebilir (51). Hazırlamış olduğumuz mikrokapsüller bu yönüyle ele alındığında amacına oldukça fazla yaklaşmıştır.

Ayrıca piyasa tableti ile birinci formülasyonumuz benzer sürelerde denge çözünürlüğüne erişmekte ve 5 dakika gibi kısa bir sürede yüzde salım

tamamlanmaktadır. Bu nedenle tablet formülasyonuna katılan yardımcı maddelerin ve tablet hazırlama sırasında uygulanan basıncın mikrokapsüller üzerine olumsuz etkisi düşünülmektedir. Çünkü basınç mikrokapsüllerde çatlamalara neden olabilmektedir. İkinci formülasyonda bu durumlar gözönüne alınarak yardımcı maddeler değiştirilmiş ve denge çözünürlüğüne erişme süresi 45 dakikaya çıkmıştır.

Mikrokapsüllerden etken maddelerin salımı, üç yolla olmaktadır: enzimatik sindirim, çeper maddesinin çözünmesi ve difüzyon (39,4). İn vitro salım deneylerimiz sırasında çeper maddesinin çözünmemiş olması ve mikrokapsüllerin dezentegre olmaması, etken maddenin salımının difüzyon ile olduğunu göstermiştir. Difüzyon yolu ile ilacın salımı fiziksel bir olaydır: çeper ortamda çözünmez ancak çözünme ortamına karşı geçirgendir. Çözücü çepere penetre olarak çekirdek maddeyi çözer. Böylece mikrokapsül içerisindeki doymuş salbutamol sülfat çözeltisi ile çözünme ortamı arasında konsantrasyon farkına bağlı olarak salbutamol sülfat mikrokapsülden çözeltiye doğru difüzyona uğrar.

Mikrokapsüldeki in vitro salım deneylerinde başlangıçtaki salım hızının yüksek olması ortamda kaplanmamış salbutamol sülfat varlığına bağlıdır (Şekil 4-12). Mikrokapsüllerin kurutulması esnasında çözücü buharlaşırken mikrokapsül yüzeyinde kaplanmamış etken madde toplanabilir (42). Fakat, uzun etki oluşturulurken, bu kaplanmamış etken maddenin ilk dozu sağlayacağı düşünülerek, bunların uzaklaştırılması yoluna gidilmemiştir.

Aynı çekirdek-çeper oranına sahip mikrokapsüllerdeki etken maddenin salım hızının büyük mikrokapsüllerde daha yavaş olacağı bilinmektedir. Bu nedenle çalışmalarımız sırasında karşılaştırma yapabilmemiz için çapı 1.19 mm'den küçük mikrokapsüller kullanılmıştır. Buna karşılık salım deneyleri sırasında bulunan sapmaların farklı olması ise deneylerde kullanılan örnek içinde farklı irilikte mikrokapsüllerin bulunması ile açıklanabilir.

Hazırlanan mikrokapsüllerden salbutamol sülfat'ın bir kısmı 300 dakikalık inceleme sırasında mikrokapsül içinde kalmıştır. Bunun nedeni ise çeper maddesi olan etil selüloz'un in vitro çözünme ortamında çözünmeden kalmasıdır. Etken maddenin difüzyon ile salındığı sistemlerde bu gibi durumlar gözlenmektedir.

Etken maddenin farklı aşamalarda salınımı tek bir matematik model ile açıklanamaz (17). Bu nedenle salım hız deneylerinin sonuçları, Hixson-Crowell (modifiye), birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell (sink), RRSBW, Q-Square root of time, Higushi, Hopfenberg küresel, Hopfenberg silindir ve

Hopfenberg slab eşitliklerine uygulanmış ve elde edilen Akaike kriterleri ve determinasyon katsayılarına göre, hangi modele uyum gösterdiği saptanmıştır (Çizelge 4-13). Bu inceleme sonunda piyasa tableti ve F_1 , F_2 kodlu tabletlerin sıfır derece , etken madde ve mikrokapsülün Q-Square root of time modeline daha fazla uyum gösterdiği gözlenmiştir.

Bunlara karşılık gerek sıfır derece modeline uyum gösteren tabletlerin, gerekse Q-Square root of time modeline uyum gösteren etken madde ve mikrokapsülün denge çözünürlüğüne erişme süresinde farklılıklar gözlenmektedir. Nitekim Çizelge 4-12'de de görüldüğü gibi piyasa tableti ve birinci formülasyonumuz 5 dakika'da denge çözünürlüğüne ulaşırken, ikinci formülasyonumuzda bu süre 45 dakika'ya, aynı şekilde etken maddemiz 5 dakika'da denge çözünürlüğüne ulaşırken, mikrokapsülde ise bu süre 5 saat'e çıkmaktadır.

Çalışmalarımız tamamlandığında, mikroenkapsülasyon ile salbutamol sülfat'ın kontrollü salımının sağlanabileceği bulunmuştur. Mikrokapsüllerin formülasyonu, dozajının saptanması ve üretim tekniği ile ilgili çalışmaların ileride yapılması gerektiğine de karar verilmiştir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Ağabeyoğlu, İ.T.: Dissol. une programme dans le language basic de microcomputer pour la determination des donnes de dissolution. Presented at National Pharmaceutical Congress, İstanbul, 1984.
2. American Society of Hospital Pharmacists: Drug Information, Selected Revisions January, pp. 345-346, 1984.
3. Arakawa, M., Kondo, T., and Tamamushi, B.: Flow properties of microcapsule suspensions as a model blood. *Biorheology*, 12: 57-59, 1975.
4. Bakan, J.A., and Anderson, J.L.: Microencapsulation: Lachman, L., Lieberman, H., Kanig, J.: The teory and practice of industrial pharmacy. Lea and Febiger Co., Philadelphia, 420-438, 1976.
5. Bakan, J.A., and Sloan, F.D.: Microencapsulation of drugs. *Drug Cosm. Ind.*, 110: 34-110, 1972.
6. Bhalla, H.L., Dias, L., and Sanzgiri, Y.D.: Studies in intravenous admixtures: Part-I: Stability and compatibilty of salbutamol sulphate in LVP fluids and drug additives. *Indian Drugs*, 23(6): 358-363, 1986.
7. Bhalla, H.L., and Ganapathy, J.: Sustained release formulation of salbutamol sulphate. *Indian Drugs*, 22(3): 146-149, 1984.
8. British Pharmacopoeae I: p. 497, 1988.
9. British Pharmacopoeae II: p.A-113, 1988.
10. Caldwell, H.C., and Rosen, E.: New air suspension apparatus for coating discrete solids. *J. Pharm. Sci.*, 53: 1387-1391, 1964.
11. Chatterjee, P.K., Jain, C.L., and Sethi, P.D.: Spectrophotometric determination of salbutamol sulphate through copper chelation. *Indian Drugs*, 23(11): 635-637, 1985.
12. Chemical and physical properties of hercules ethyl cellulose. Hercules Inc., 1983.
13. Clarke, E.G.C.: Isolation and identification of drugs. The Pharm. Press, London, 2: p. 34, 1978.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

14. Clarke, E.G.C.: Isolation and identification of drugs. ThePharm. Press, London, 2: p. 1095, 1981.
15. DeGennaro, M.D., and Luzzi, L.A.: Microencapsulation and cosmetics. *Cosm. Perf.*, 90: 25-32, 1975.
16. Dharmadhikari, N.B., and Joshi, S.B.: Preparation and in vitro evulation of salbutamol sulphate microcapsules. Department of Pharmaceutical Sciences, Nagpur University Campus, Nagpur 440010 (INDIA).
17. Doğanay, T.: Jelatin'in süksinik asit türevi kullanılarak koaservasyonla mikrokapsülleme koşullarının ve etken maddeyi verme durumunun incelenmesi. Doktora tezi. Ankara, 1975.
18. El-Egakey, M.A., El-Kahawas, F., Iskandar, A.G., and Abdel-Khalek, M.M.: Microencapsulation by polyethylene glycols. *Pharmazie*, 29: 466-468, 1974.
19. Gibaldi, M.: Biyofarmasötik ve klinik farmakokinetik (Çev. G. Ayanoglu). İstanbul, s. 30-31,51, 1981.
20. Gürsoy, A., Dortunç, B., Pişkin, E., ve Peppas, N.A.: Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler. Marmara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları, s. 120-142, 1989.
21. Güven, K.C.: Eczacılık teknolojisi I, s. 295, 1987.
22. Hakes, L.B., Corby, T.C., and Meakin, B.J.: The stability of salbutamol solution. *J. Pharm. Pharmacol.*, 31: 25, 1979.
23. Harris, M.S.: Preparation and release characteristics of potassium chloride microcapsules. *J. Pharm. Sci.*, 70: 391-400, 1981.
24. Heistand, E.N., Wagner, J.G., Knoechel, E.L., U.S. Pat. 3, 242, 051 (1966): Ref., Lachman, L., Lieberman, H., Kanig, J.: The theory and practice of industrial pharmacy. Lea and Febiger Co., Philadelphia, 420-438, 1976.
25. İzgü, E.: Farmasötik teknoloji II. Ankara, s. 197-198, 1983.
26. Jalsenjak, I., Nicolaidou, C.F., and Nixon, J.R.: The in vitro dissolution of phenobarbitone sodium from ethyl cellulose microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol.*, 28: 912-914, 1976.
27. Jenkins, A.W., and Florance, A.T.: Scanning electron microscopy of nylon microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol.*, 25: 57-61, 1973.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

28. John, P.M., Minatoya, H., and Rosenberg, F.J.: Microencapsulation of bitolterol for controlled release and its effect on bronchodilator and heart rate activities in dogs. *J. Pharm. Sci.*, *68*: 475-480, 1979.
29. Kassem, A.A., Badawy, A.A., El-Sayed, A.A., and Al-Mahrouk, G.M.: Preparation of non-pareil seeds of thiamine hydrochloride. *Pharm. Ind.*, *40*: 396-399, 1978.
30. Lippold, B.C., Lippold, B.H., and Sgoll, G.B.: Control of drug liberation from microcapsules. Part I. Legal modification for drug transport through additive-containing lipophilic membranes. *Pharm. Ind.*, *42*: 745-752, 1980.
31. Luzzi, L.A.: Microencapsulation. *J. Pharm. Sci.*, *59*: 1367-1375, 1970.
32. Luzzi, L.A., and Gerraughty, R.J.: Effects of selected variables on the microencapsulation of solids. *J. Pharm. Sci.*, *56*: 634-638, 1967.
33. Madan, P.L.: Microencapsulation. *Drug Cosm. Ind.*, *122*: 47-52, 1978.
34. Madan, P.L., Madan, D., and Price, J.C.: Clofibrate microcapsules: preparation and release rate studies. *J. Pharm. Sci.*, *65*: 1476-1479, 1976.
35. Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 28 th Edition, pp. 29-31, 1982.
36. Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 29 th Edition, pp. 1480-1481, 1989.
37. McGinity, J.W., Martin, A., Cuff, G. W., and Combs, A.B.: Influences of matrixes on nlyon-encapsulated pharmaceuticals. *J. Pharm.Sci.*, *70*: 372-375, 1981.
38. Merkle, H.P., and Speiser, P.: Preparation and in vitro evulation of cellulose acetate phthalate coacervate microcapsules. *J. Pharm. Sci.*, *62*: 1444-1448, 1973.
39. Nack, H.: Microencapsulation techniques, applications and problems, *J. Soc. Cos. Chem.*, *21*: 85-98, 1970.
40. Nixon, J.R.: In vitro and in vivo release of microencapsulated chlorothiazide. *J. Pharm. Sci.*, *70* : 376-378, 1981.
41. Nixon, J.R., Khalil, S.A.H., and Carless, J.E.: Phase relationships in the simple coacervating system isoelectric gelatin: ethanol: water. *J. Pharm. Pharmacol.*, *18* : 409-416, 1966.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

42. Nixon, J.R., and Walker, S.E.: The in vitro evolution of gelatin coacervate microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol.*, 23 Sppl., 147-155, 1971.
43. Palmieri, A.: Dissolution of prednisone microcapsulas in conditions simulating the pH of the gastrointestinal tract. *Can. J. Pharm. Sci.*, 12: 88-89, 1977.
44. Palmieri, A.: Microencapsulation and dissolution parameters of undecenovanillylamide: a potential coyote deterrent. *J. Pharm. Sci.*, 68: 1561-1562, 1979.
45. Paton, D.M.: Salbutamol sulphate. *Med. Actual.*, 16 : 269-273, 1980.
46. Remington's Pharmaceutical Sciences. Fifteenth edition, pp. 1581-1583, 1975.
47. Sane, R.T., Nayak, V.G., Malkar, V.B., Sapre, D.S., Nadkarni, A.D., Pandit, U.R., and Doshi, V.J.: A simple spectrophotometric method for the determination of terbutaline sulphate, amoxicillin trihydrate, isoxsuprine hydrochloride and salbutamol from pharmaceutical preparations. *Indian Drugs*, 21(2): 76-78, 1983.
48. Scheu, J.D., Sperandio, G.J., Shaw, S.M., Landolt, R.R, and Peck, G.E.: Use of microcapsules as timed-release parenteral dosage form: application as radiopharmaceutical imaging agent. *J. Pharm. Sci.*, 66: 172-177, 1977.
49. Shingbal, D.M., and Joshi, S.V.: Spectrocolorimetric estimation of salbutamol sulphate and its pharmaceutical formulations. *Indian Drugs*, 21(9) : 398-399, 1984
50. Shingbal, D.M., and Sawant, K.V.: A note on the determination of salbutamol sulphate. *Indian Drugs*, 18(10) :368-369, 1981.
51. Şenel, S., Çapan, Y., Dalkara, T., İnanç, N., and Hıncal, A.A.: Formulation, bioavailability, and pharmacokinetics of sustained-release potassium chloride tablets. *Pharmaceutical Research*, 8: 1313-1317, 1991.
52. Takenaka, H., Kawashima, Y., Chikamatsu, Y., and Ando, Y.: Mechanical properties, dissolution behavior and stability to oxidation of L-ascobyl monostearate microcapsules prepared by a spray-drying polycondensation technique. *Chem. Pharm. Bull.*, 30: 2193-2196, 1982.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

53. Takenaka, H., Kawashima, Y., and Lin, S.Y.: Electrophoretic properties of sulfamethoxazole microcapsules and gelatin-acacia coacervates. *J. Pharm. Sci.*, 70 : 303-305, 1981.
54. Takenaka, H., Kawashima, Y., and Lin, S.Y.: Preparation of enteric-coated microcapsules for tableting by spray-drying technique and in vitro simulation of drug release from the tablet in GI tract. *J. Pharm. Sci.*, 69 : 1388-1392, 1980.
55. The Upjohn Co., Brit. Pat. 931, 148 (1963): Ref., C.A. 59, 11762 h, 1963.
56. Türk Farmakopesi. İstanbul, s. 177-178, 1974.
57. Udupa, N., Tatwawadi, S.V., and Gode, K.D.: Interaction of certain drugs with polyvinylpyrrolidone and polyethyleneglycol. *Indian Jour. Hosp. Pharm.*, 23(6) : 268-272, 1986.
58. Udupa, N., Tatwawadi, S.V., and Gode, K.D.: Stability study of salbutamol sulphate dispersions. *Indian Drugs*, 23(4) : 221-224, 1986.
59. United States Pharmacopoeia XVIII, p. 930, 1970.
60. United States Pharmacopoeia XXII, pp. 31-32, 1990.
61. United States Pharmacopoeia XXII, pp. 1578-1579, 1990.
62. Yazan, Y.: Dekstropropoksifen hidroklorür mikrokapsülleri üzerinde çalışmalar. Doktora Tezi. Eskişehir, 1987.
63. Zeller, M.V., and Pattacini, S.C.: Perkin-elmer infrared applications study 13. Harms, D.L., *Analy. Chem.*, 25: 1140, 1953.

ÖZGEÇMİŞ

T.C. vatandaşı olan Müzeyyen Demirel, 1970 yılı Çankırı (İlgaz) doğumludur. İlk ve orta öğrenimini Eskişehir'de tamamladıktan sonra, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 1991 yılında mezun oldu. Yabancı dili İngilizce'dir. Evlidir.

