

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# UZAYAN ETKİLİ PREPARATLARIN HAZIRLANMASINDA ÖN FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI

Farmasötik Teknoloji Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi : Prof. Dr. Tamer GÜNERİ

49804

Eczacı Filiz TANERİ

T.C. YATIRIM MENKUL DEĞERLER  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR - 1996

43804

## ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve yardımlarıyla bana her zaman destek olan hocam Sayın Prof. Dr. Tamer GÜNERİ 'ye; değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof.Dr. Gökhan ERTAN ve Yard.Doç.Dr. Esra BALOĞLU'na, tüm çalışma arkadaşlarıma ve aileme saygılarımla teşekkür ederim.

Ayrıca Eudragit temininde çok yardımcı olan KARADENİZ Ecza Deposu 'na teşekkürü bir borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

---

	<u>Sayfa No</u>
<b>B Ö L Ü M I</b>	
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
<b>I - DENETİMLİ SALIM YAPAN SİSTEMLER</b>	2
1. Tanımı	2
2. Denetimli Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	3
2.1. Kontrollü Salım Yapan Sistemler	3
2.1.1. Serbestleştirme Mekanizmasına Göre	3
2.1.2. Uygulama Yerine Göre	6
2.2. Sürekli Salım Yapan Sistemler	6
2.2.1. Geciktirilmiş Salım Yapan Sistemler	7
2.2.2. Yinelenen Etkili Sistemler	7
2.2.3. Uzatılmış Salım Sağlayan Sistemler	7
3. Denetimli Salım Sistemlerinin Avantajları	7
4. Denetimli Salım Sistemlerinin Dezavantajları	8
5. Denetimli Salım İçin Uygun Olmayan İlaç Özellikleri	9
6. Denetimli Salım İçin Uygun Olan Bazı İlaçların Gruplandırılması	9
7. Matriks Tipi Sürekli Etkili Preparatlar	9
7.1. Plastik Matriks Yapısındaki Preparatlar	9
7.2. Hidrofilik Matriks Tipi Preparatlar	10
7.3. Lipid Matriks Tipi Preparatlar	10
8. Sürekli Salım Mekanizmaları	11
9. Matriks Tipi Tabletlerden Etkin Maddenin Çıkış Kinetiği	13
10. Sürekli Etkili Preparatlarda Yapılan Kontroller	15
<b>II. EUDRAGİTLER</b>	18
1. Tanım ve Tarihçe	18
2. Polimetakrilatların Farmasötik Kullanımı	18
3. Kimyasal Yapıları	20
3.1. Eudragit RL ve Eudragit RS' nin Spesifikasyonları	21

4. Katı Eudragit Reçinelerinin Organik Çözücülerdeki Çözünürlükleri	23
5. Kaplama Ajanlarının Muhtemel Kombinasyonları	23
6. Eudragit ile Yapılan Sürekli Salım Dozaj Şekilleri	24
7. Matriks Formülasyonlar	24
8. Sürekli salım Dozaj Şekillerinin Üretimi	25
8.1. Matriks Tabletlerin Eudragit Tozu Kullanılarak Üretimi	26
8.2. Matriks Tabletlerin Granülelerden Üretimi	26
III. KLORZOKSAZON HAKKINDA BİLGİLER	29
1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	29
2. Teşhis Metodları	29
3. Miktar Tayini	30
4. Farmakolojisi	30
5. Saklama ve Depolama	32
B Ö L Ü M II	
GEREÇ VE YÖNTEM	33
I - Gereç	33
1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Solvanlar	33
2. Kullanılan Aletler	33
II - Yöntem	34
1. Klorzoksazonun Miktar Tayini ile İlgili Çalışmalar	34
2. Klorzoksazon İçeren Eudragitli Matriks Tabletlerinin Hazırlanması	34
3. Dissolüsyon Çalışmaları	36
3.1. Enzimsiz Suni Mide Vasatının Hazırlanması	36
3.2. Enzimsiz Suni Barsak Vasatının Hazırlanması	36
3.3. Klorzoksazonun Dissolüsyon Çalışması	36
3.4. Ticari Tabletlerin (Paraflex) Dissolüsyon Çalışmaları	37
3.5. Hazırlanan Matriks Tabletlerin Enzimsiz Suni Mide ve Barsak Vasatında Yapılan Dissolüsyon Çalışmaları	38
3.6 Matriks Tabletlerde Yapılan Kontroller.	38

B Ö L Ü M III	
BULGULAR	40
1.Klorzoksazonun Miktar Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular	40
2. Dissolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular	41
2.1.Klorzoksazonun Dissolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular	41
2.2. Ticari Tabletlerin (Paraflex) Dissolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular	43
2.3. Hazırlanan Matriks Tabletlerin Enzimsiz Suni Mide ve Barsak Vasatında Yapılan Dissolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular	44
2.4. Çözünme Hızı Sonuçlarının Kinetik Değerlendirilmesine Ait Bulgular	50
2.5. Matriks Tabletlerde Yapılan Kontrollere Ait Bulgular	53
TARTIŞMA VE SONUÇ	54
ÖZET	57
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ	62

## BÖLÜM I

### GİRİŞ VE AMAÇ

---

Klorzoksazon santral etkili bir kas gevşeticisi olarak kullanılan bir ilaçtır. Bu maddenin bulantı, kusma, konstipasyon veya diyare ile oluşan gastrointestinal sistemi rahatsızlıkları ve gastrointestinal kanama yaptığı bildirilmiştir.

Matriks sistemler ilacın katı bir polimer içinde çözündürüldüğü veya dağıtıldığı sistemlerdir. Bu ilaç şekillerinde başlıca amaç, etken maddenin kontrollü ve geç salıverilmesini sağlamak, gastrointestinal sistemde yaptığı yan etkileri önlemektir.

Yapılan literatür çalışmalarında klorzoksazonun matriks tabletinin yapılmadığını gördük ve çalışma konusu olarak seçtik.

Klorzoksazonun ticarete kullanılan tabletleri 250 mg'lık olup dozu günde 3-4 defa bir tablettir. Hastanın günde dört kez ilaç almasının neden olduğu çeşitli dezavantajları ortadan kaldırmak ve ilacın gastrointestinal sistemde bulantı ve kusma yapmasını engellemek için klorzoksazonun matriks tabletini hazırlayarak kullanım kolaylığı sağlamayı amaçladık.

Polimer madde olarak değişik tiplerdeki Eudragit akrilik reçineleri kullanılarak hazırlanan matriks tabletlerinde ilaç, polimer ve dağıtıcı ajanın dissolüsyon üzerine etkilerini inceleyip, elde edilen bulgular kinetik açıdan değerlendirilerek, ilacın serbestleşmesindeki en uygun kinetik modelin saptanmasını ve en ideal dissolüsyon sonucunu veren tablet üzerinde tablet kontrollerinin yapılmasını planladık.

## GENEL BİLGİLER

---

### I-DENETİMLİ SALIM YAPAN SİSTEMLER

---

- 1.1 Tanımı

Tedavide geleneksel farmasötik şekil ile uygulanan bir ilaç, emilerek belli bir farmakokinetik profil oluşturur. Bu ilacın kan düzeyleri sağıaltımsal aralıkta kalabileceğı gibi değışik nedenlerle toksik düzeylere çıkabilir veya aksi olarak da hiç etkili olamayacağı düzeylere düşebilir. Bu durumlarda ilaç gereksiz veya yetersiz dozlarda alınmış olur.

İlaçla tedavide amaç, en hızlı sürede kişiye uygun dozun belirlenmesi ve bunun kan düzeyinin etkin konsantrasyonunda olabildiğince tutulabilmesidir. Geleneksel ilaçlarla bunun gerçekleştirilmesi, bu ilacın çoğı zaman yarı ömrüne bağılı olarak sık aralıklarla uygulanmasına bağılıdır. Bu şekilde hastanın günde birkaç kez ilaç alma gereksinimi ilacın toksik düzeylere ulaşması ile bir takım yan etkilerle karşı karşıya kalma gibi olumsuzluklara neden olmaktadır. Bu tür olumsuzlukları önlemek, aynı etkiyi ilacı daha az sıklıkta ve daha az dozda alarak sağılamak üzere etken maddenin serbestleştirilmesinin yavaşlatılması yoluna gidilmiştir. Bu çalışmalar sonucu geliştirilen farmasötik şekiller “ Denetimli Salım Yapan Sistemler “ olarak isimlendirilmiştir.

Geleneksel farmasötik şekillerin, içerdikleri aktif maddeleri hızlı bir şekilde absorpsiyon havuzuna saldıkları düşünülür. Absorpsiyon havuzu, ilacın etki yerindeki çözeltisini temsil eder. Bu farmasötik şekillerde salım hızı ile ( $k_r$ ) emilim hızı ( $k_a$ ) arasındaki bağıntı  $k_r \gg k_a$  şeklinde olup ilacın, örneğın barsak epiteli gibi biyolojik bir membrandan emilimi, ilacın hedef bölgeye ulaşmasında hız sınırlayıcı basamaktır. İlacı hemen salmayan denetimli salım sistemlerinde ise  $k_r \ll k_a$  arasındaki bağıntı şeklindedir ve bu sistemlerde ise farmasötik şekilden ilacın salınması, hız sınırlayıcı basamak olmaktadır. Bu bakımdan bu farmasötik şekilleri geliştirmeye yönelik çabalar, doğrudan  $k_r$  değıerini etkileyerek salım hızını değıştirmek yönünde olmalıdır. O halde denetimli salım sistemleri, ilaç salım hızını ve/veya zamanını veya salım yerini değıştirme yeteneğine sahip şekillerdir denebilir.

- **1.2.Denetimli salım yapan sistemlerin Sınıflandırılması**

**1.2.1 Kontrollü Salım Yapan Sistemler (Controlled Release):(8)****1.2.1.1. Serbestleşme Mekanizmasına Göre****A) Difüzyon Kontrollü Sistemler****1- Membran Kontrollü Sistemler**

Bu sistemlerde ilaç, şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili bir depo içine konur.Bu sistemlerde membran gözenekli, mikro gözenekli ve suda çözünen tipte olabilir. İlacın polimer filmden difüzyonu bu sistemlerde serbestleşme hızını kontrol eden basamaktır.

Membran kontrollü sistemlerde, membran hazırlanmasında çeşitli sentetik ve doğal polimerler kullanılmıştır. Silikon kauçuğu , polihidroksietilmetakrilat gibi çeşitli hidrojenler ve etilen- vinil asetat kopolimerleri gelmektedir. Bu polimerler oldukça inerttir, biyolojik olarak parçalanmazlar, doku uyusabilirlikleri iyidir, genellikle düşük molekül ağırlıklı maddeleri geçirirler.

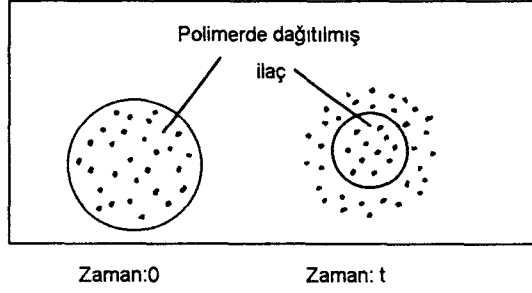
Membran kontrollü sistemlerin farmasötik açıdan en önemli üstünlükleri sıfırıncı dereceden kinetiğe, başka bir ifadeyle sabit serbestleşme hızına kolaylıkla ulaşabilmesidir. Bunun için sistemin ilacı taşıyan depo bölümünde ilaç konsantrasyonunun sabit tutulması yeterlidir. Bu amaçla depo bölümüne doymuş ilaç çözeltisi konur ve fazladan toz ilaç bu çözeltide dağıtılır. Böylece, ilacın depo bölümünde her zaman sabit, doyumluk konsantrasyonunda kalması sağlanır ve bunun sonucu olarak da sistemden sıfırıncı dereceden serbestleşme gözlenir.

**2 - Matriks Kontrollü Sistemler**

Bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözündürülür veya dağıtılır. Serbestleşme hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur.

Membran kontrollü sistemlere göre matriks kontrollü sistemlerin fabrikasyonu kolay ve ucuzdur. Ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı dereceden serbestleşme kinetiğine ulaşamaz.





Şekil1. Difüzyon Kontrollü Matriks Sistemlerinin Şematik Görünümü.

Dikdörtgen kesitli bir polimer matriksten ilacın serbestleşme hızı zamanla azalır. Böyle bir matriksten önce yüzeğe yakın, dolayısı ile serbestleşmesi için gitmesi gereken yolu kısa olan ilaç molekülleri serbestleşir. Daha sonra matriksin derinlerindeki, gitmesi gereken yolu uzun olan moleküller difüze olur. Difüzyon yolu sabit olduğundan, derinlerdeki moleküllerin matriksten çıkması çok daha uzun zaman alır, dolayısıyla sabit serbestleşme hızı düşer. Matriks sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe, dolayısıyla sabit serbestleşme hızına ulaşılması için matriksin özel geometrik şekillerde hazırlanılması düşünülmüştür.

En iyi sonuçlar yalnızca iç yüzeyinden serbestleşmenin olduğu silindirik bir elemanda ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü serbestleşme için bırakılmış diğer yüzeyleri ilacı geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilmiştir.

## B) Kimyasal Kontrollü Sistemler

### 1- Vücutta Aşınan Sistemler

Bu sistemlerde, matriks sistemlerde olduğu gibi ilaç polimer içinde dağıtılır. Polimer matriks aşınmaya uğrarken ilaç serbestleşir.

Bu özellik aşınmaya uğrayan sistemlere göre önemli bir üstünlük sağlar. Aşınmaya uğrayan polimer matriks vücut tarafından absorbe edildiği için bu tür implantların kullanımında cerrahi işlem gerekmez.

## 2- Zincire Takılı Sistemler

Bu sistemlerde, ilaç bir polimer zincire kimyasal olarak bağlıdır ve bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile ilaç serbestleşir. Bu tür polimer-ilaç bileşimleri, zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini arttırmak veya ilacı belirli hücre veya organlara hedeflemek amacıyla, kısa süreli uygulamalarda kullanılmaktadır.

## C) Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

### 1 - Şişme Kontrollü Sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde etken madde bir hidrojel içinde çözündürülür veya dağıtılır. Bu sistemlerde etken madde serbestleşmesi, polimerin bir çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi ve bu durumda ortaya çıkan makromoleküler gevşeme sonucu gerçekleşir.

### 2- Ozmotik Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde ilaç yarıgeçirgen bir membran içindedir. Genellikle ilaç konsantrasyonu doyumluk sınırının üstündedir ve osmotik işlemi yürüten bir tuz içerebilir. Osmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarıgeçirgen membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç bu membrandan difüze olamayacağı için tek çıkış yolu olan sistemin uygun bir yerine, lazer ile açılmış olan delikten serbestleşir.

Bu sistemlerden serbestleşme genellikle sıfırıncı derecedendir ve yalnızca osmoz olayı ile kontrol edilir.

## D) Diğer Sistemler

### 1 - Manyetik Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde, ilaç ve manyetik taneler bir polimer matriks içinde düzgün olarak dağıtılmıştır. Sistem sulu bir ortamla temas ettiğinde ilaç, difüzyon kontrollü matriks sistemlere benzer biçimde serbestleşir. Ancak, manyetik bir alan uygulanınca ilaç çok daha hızlı serbestleşir.

### 2- Ultrasonik Sistemler

Bu sistemlerin hazırlanmasında manyetik sistemler için kullanılan polimerler kullanılır. Ancak, serbestleşme işleminin başlatılması ultrases dalgaları ile yapılır.

### 3- Ortama Duyarlı Sistemler

pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamlardaki etken maddeler, vb. gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme-büzülme davranışları değiştirilmekte ve ilaç serbestleşmesi kontrol edilmektedir.

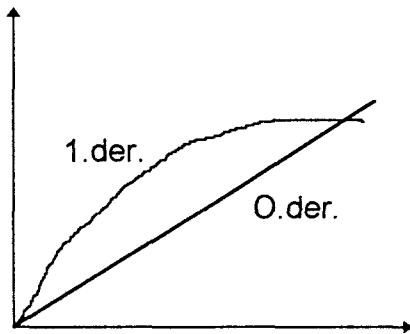
#### 1.2.1.2. Uygulama Yerine Göre

1. Oküler Sistemler
2. Nazal Sistemler
3. Oral Sistemler
4. Bukkal Sistemler
5. Transdermal Sistemler
6. İmplant Sistemler
7. Vajinal, Servikal, İntrauterin Sistemler

#### 1.2.2. Sürekli Salım Yapan Sistemler (Sustained Release):(15)

Bu sistemlerin preparatları " ilk doz" ve "südüürme dozu" olmak üzere iki kısımdan oluşurlar. " İlk doz " kısmı preparat alındığı zaman etken maddenin kan konsantrasyonunu hemen terapötik düzeye çıkarmayı temin eder. "Südüürme dozu" ise etken maddenin organizmadan atılma hızına eşdeğer hızda etken maddeyi vücuda vererek ilk doz tarafından temin edilen kan düzeyini istenen süre kadar sabit tutar.

Sürekli etkili sistemler daha çok yavaş ve birinci dereceden (ilaç konsantrasyonuna bağımlı bir salım göstererek) sıfırıncı dereceden salımı taklit etmeye çalışırlar. Bu durum Şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil 2. İlacın farmasötik şekilden salım hızının 0. ve 1. derece olarak gösterimi

#### 1.2.2.1. Geciktirilmiş Salım Yapan Sistemler (Delayed Release)

Bu sistemler ilacı hemen salmak yerine, örneğin barsakta dağılan (enteric-coated) tabletlerde olduğu gibi, belli koşullarda açığa çıkaracak şekilde hazırlanmıştır. Bunlarla maksimum kan plazma düzeyi ( $C_{max}$ ) değişmez; farmakolojik etkiler gecikmeli olarak görülse de ilacın eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) aynı kalır.

#### 1.2.2.2. Yinelenen Etkili Sistemler (Repeat Action)

Bunlar sürekli etkili preparatlar olmayıp, sadece kullanma kolaylığı sağlayan, belirli sürelerle tek doz salıveren preparatlardır. Bu tip sistemler, alındıktan hemen sonra ilk dozu verirler; belirli aralıklarında ikinci ve takip eden dozları salarlar.

#### 1.2.2.3. Uzatılmış Salım Yapan Sistemler (Prolonged Release, Prolonged Action, Retard Action)

Bu gruptaki preparatlar alındıkları zaman, etken maddeyi tek dozluk preparatlara göre daha uzun sürede, yavaş yavaş ve geciktirilmiş olarak organizmaya verirler. Sürekli etkili preparatlarda olduğu gibi sabit kan seviyesi oluşturamazlar. gerçek anlamda sürekli etkili preparatlar değildir (15).

### • 1.3 Denetimli Salım Sistemlerinin Avantajları (15, 20)

1- Doz alma sıklığı azalır.

2- Kan düzeyi geleneksel farmasötik şekiller ile yapılan tedaviye oranla sabittir veya geleneksel tedavide gözlenen iniş çıkışlar azalmıştır. Kandaki etken madde seviyesi nispeten düzgün olup, düzenli bir farmakolojik etki elde edilir.

3- Kısa yarı ömürlü ilaçları daha uzun aralıklarla vermek mümkündür. Bu ilaçlarla uzun süre yeterli miktarda kan seviyesi elde etmek için dozun yükseltilmesi gerekmektedir.

4- İlacın toksik düzeyi aşması bu tip sistemlerde söz konusu olmadığı için, ilacın yan etkileri ortadan kalkar veya en az düzeye iner.

5- Hastaya ilaç verme sıklığı tek dozluk preparatlardan daha azdır. Hastayı gece uyandırarak ilaç verme zorunluluğu ortadan kalkar; unutulmuş doz azalır, dolayısıyla hastanın tedaviye uyumu kolaylaşır.

6- Etken madde salımı kontrollü olduğu için tek dozluk preparatlarda mide barsak mukozasındaki yüksek ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak görülebilecek tahriş ortadan kalkar.

7- Terapötik indeksi dar olan ilaçlar için uygundur.

8- Denetimli salım sistemlerinin hazırlanmasındaki zorluklardan dolayı, geleneksel şekillere göre birim fiyatları daha yüksek olmasına karşın, tedavi sırasındaki hastane ve bakım hizmetlerindeki azalma ve daha az iş kaybından dolayı tedavi maliyeti açısından, daha ekonomiktirler. Genellikle günlük ilaç masrafı daha azdır.

• **1.4. Denetimli Salım Sistemlerinin Dezavantajları (15,20)**

1- Hasta ilacı aldıktan sonra yan etkiler ortaya çıksa dahi, ikinci doza kadar tedaviyi kesmek mümkün değildir.

2- Farmasötik şeklin bütün olarak yutulması gerekirken, ağızda emilmesi veya kırılması sonucu yüksek dozda etken madde serbest hale geçeceğinden, toksik seviye oluşabilmektedir.

3- Hazırlamada kullanılan polimer maddelerin toksik etkisi ve biyolojik uyumsuzluğu olabilir.

4- Çok toksik veya çok zor çözünen etken madde için bu tür farmasötik şekiller ile tedavi sorunlar yaratabilir, mide barsak sisteminde oluşabilecek beklenmedik bir değişme aşırı emilme veya preparatta meydana gelebilecek yine istenmeyen aşırı bir değişiklikte aşırı doz yüklenmesi olabilir.

5- Tam olmayan emilimden dolayı azalmış sistemik yararlanım söz konusu olabilir.

6- Artmış olan ilk geçiş metabolizmasından dolayı, biyoyararlanımda azalma görülebilir.

7- Yiyecekler emilim hız ve derecesini etkileyebilir.

8- Dozu yüksek olan ilaçların bu şekilde hazırlanması teknolojik olarak zordur.

9- İnce barsaktan emilimi zor olan ilaçlar ile bu tür farmasötik sistemler hazırlanamaz.

• **1.5. Denetimli Salım İçin Uygun Olmayan İlaç Özellikleri (20)**

- |                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| *Kısa eliminasyon yarı ömrü | * Zayıf absorbsiyon           |
| *Uzun eliminasyon yarı ömrü | * Aktif absorbsiyon           |
| *Dar bir terapötik indeks   | * Aşırı ilk geçiş etkisi      |
| * Büyük dozlar              | * Düşük veya yavaş çözünürlük |

• **1.6. Denetimli Salım İçin Uygun Olan Bazı İlaçların Gruplandırılması (20)**

- A) Vitaminler, Mineraller ve Hormonlar (Ör; Askorbik asit, demir preparatları, potasyum, piridoksin)
- B) Diüretik ve Kardiyovasküler İlaçlar (Ör; Rezerpin, nitrogliserin, pentaeritritoltetranitrat)
- C) Santral Sinir Sistemi İlaçları (Ör; Amfetamin sülfat, kafein, klorpomazin, lityum, pentobarbital)
- D) Solunum Sistemi İlaçları (Ör; Aminofilin, bromfeniramin maleat, teofilin)
- E) Antimikrobiyal İlaçlar (Ör; Tetrasiklin)
- F) Gastrointestinal İlaçlar (Ör; Belladon alkaloidleri)
- G) Diğerleri (Ör; Piridostigmin bromür)

• **1.7. Matriks Tipi Sürekli Etkili Preparatlar**

Matriks tipi preparatları üç grupta incelemek mümkündür:

1-) Plastik Matriks Yapısındaki Preparatlar:

Bu tip preparatlar, mide barsak kanalından geçerken içerdikleri etken maddeyi vücuda verip, şekillerini kaybetmeden feçesle atılırlar.

Plastik matriks yapısındaki tabletlerden etken maddenin salımı pH'dan , enzimlerden ve mide barsak kanalındaki hareketlerden etkilenmez, salım sadece etken maddenin mide barsak sıvısındaki çözünürlüğüne bağlıdır. Bu nedenle suda çok çözünen veya çözünürlüğü iyi sayılabilen etken maddelerin bu şekilde hazırlanmaları uygundur (19, 27, 28).

Bu preparatların hazırlanabilmesi için aşağıdaki yöntemler uygulanabilmektedir:

- Toz halindeki etken maddenin plastik granülelerle karıştırılması,

- Etken maddenin polimerin organik solvandaki çözeltisi ile granüle yapılması,
- Etken maddenin, plastik maddeyi çözünmüş olarak içeren organik çözücüde çözündürülüp, çözücünün buharlaştırılması ile etken maddenin plastik madde içindeki katı- katı karışımının elde edilmesi.

Bu yöntemler ile elde edilen granüller kapsüller içine konabildiği gibi tablet halinde basılabilmektedirler. Hazırlanan tabletlerin yüzeyinde bulunan etken madde mide barsak sıvısı ile temasta hemen çözünerek ilk etkiyi oluşturur. Tablet yüzeyindeki porlardan giren mide barsak sıvısının çözüp difüzyonla dışarı çıkardığı etken madde ise, sürekli terapötik etkiyi sağlar. İlk doz için tablet yüzeyinden açığa çıkan miktardan daha fazla etken madde gerekli ise, ilk doz sürdürme dozu üzerine, çabuk dağılan bir tabaka halinde basılır. Böylece çift kaplı tabletler oluşturulur. Plastik matriks hazırlama amacıyla kullanılan maddeler arasında PVC, PVA, EC, polisiloksan gibi maddeler bulunmaktadır.

### 2-) Hidrofilik Matriks Tipi Preparatlar:

Hidrofilik karakterdeki maddelerin (Örneğin; karboksimetilselüloz, polivinilprolidon) etken madde ile uygun şekilde granüle haline getirilerek veya getirilmeden tablet halinde basılması ile hazırlanırlar (17,29).

Hidrofilik matriks tipindeki preparattan etken maddenin salımı, kullanılan matriks maddesinin miktar ve özellikleri ile, etken maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır (13).

Hidrofilik matriks karakterindeki dozaj şekli alındığı zaman, mide barsak kanalındaki sıvı ile temasta tabletin yüzeyinde bulunan etken madde hemen çözünerek ilk etkiyi oluşturur. Zamanla tabletteki zamkın hidrate olması ile, tablet etrafında bir jel tabakası oluşur. Oluşan bu tabaka etken maddenin salımı için bir engel teşkil eder. Tablette ilk doz çıktıktan sonra kalan etken maddenin salımı, tablet bütünlüğünü koruduğu süre, bu jel bariyerden difüzyonla olmaktadır (24). Jel tabakasının oluşumu sürekli olarak yenilediğinden, bu tür preparatların zamanla çözünmeyip, yavaş yavaş aşınarak tükendiği bildirilmektedir (17).

### 3-) Lipid Matriks Tipi Preparatlar:

Bu tip matriksi hazırlayabilmek için balmumu, karnauba mumu, butil stearat, stearik asit, hidrojene hint yağı, hidrojene pamuk tohumu yağı, sakkarozmonostearat,



sakkarozdistearat, stearyl alkol gibi hidrofobik karakterdeki maddeler kullanılmaktadır.

Bu grup matriks tipi preparatları hazırlamak için, matriks maddesi önce ısı ile eritilir, buna etken madde ilave edilerek, karışım karıştırılarak soğutulur, dondurulup toz edilir veya sıcak olan karışım püskürtülerek dondurulur.

Lipid matriks tipi granüleri hazırlamada diğer bir yöntem ise, çözücü uçurulması yöntemidir. Bu yöntemde matriks maddesi bir çözücüde çözündürülür; buna etken madde ilave edilir ve çözücü uçurulup kalan kütle granüle haline getirilir. Bu yöntemler ile elde edilen granüeller ya kapsüllere dolurular veya tablet halinde basılır. Her iki şekilde de ilk doz, kaplanmamış granüeller formüle edilerek sağlanır. Preparat tablet şeklinde hazırlanıyor ise, ilk doz çift kaplı tablet şeklinde ilave edilebileceği gibi, tablet üzerine kaplanarak da ilave edilebilmektedir.

Yapılan çalışmalarla hazırlama tekniğinin ve kullanılan matriks maddelerinin tiplerinin ve oranlarının değişmesine bağlı olarak etken madde çıkışının değiştiği gösterilmiştir (32).

Lipid matriks tipi preparatlarda etken maddenin salımı porlardan difüzyonla olabildiği gibi, yağ granüellerinin aşınması ile de olabilmektedir. Matriks hazırlamada kullanılan yağ asidi esterleri hidrolize uğruyor ise, dozaj şeklinden etken maddenin çıkışı pH ve enzimlerden etkilenecektir. Dolayısı ile bu tip preparatlardan etken maddenin çıkışı, kişilere göre farklılıklar gösterecektir (15).

#### • 1.8. Sürekli Salım Mekanizmaları (3,15,20)

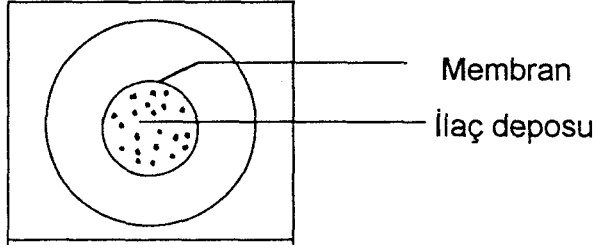
Sürekli salım sağlayan oral dozaj şekillerinden etken madde salımı difüzyon, dissolüsyon veya her iki mekanizmanın kombinasyonu veya daha seyrek olarak osmoz mekanizmasıyla gerçekleşir.

##### 1-) DİFÜZYON:

Etken madde suda çözünmeyen polimerik bir materyalle kaplanmıştır.



Bu durum Şekil 3 de gösterilmiştir.



Şekil 3 : Etken maddenin suda çözünmeyen membrandan difüzyonla kontrollü çözünmesi

Salım mekanizması Fick' in 1. yasasına göre gerçekleşmektedir.

$$J = -D \cdot (dc/dx) \quad \text{Eşitlik (1)}$$

Bu eşitlikte; J= Birim zamanda akan ilaç miktarı

D= Difüzyon katsayısı (alan/zaman)

$dc/dx$ = x mesafesinde c konsantrasyonunun değişimidir.

Bu eşitliğin integrali alındığında,

$$J = -D \cdot (\Delta C / l) \quad \text{Eşitlik (2) elde edilir.}$$

Salım hızı  $dm / dt$  şu şekilde verilir:

$$dM / dt = A \cdot D \cdot K \cdot \Delta C / l \quad \text{Eşitlik (3)}$$

Bu eşitlikte; A= Difüzyon yüzeyi

K= İlacın membran içindeki dağılım katsayısı

l = Kaplama materyalinin kalınlığı

$\Delta C$ = Membranın her iki yüzeyi arasındaki ilaç konsantrasyonunun farkı

Sabit bir salım hızının elde edilebilmesi için 2 ve 3 no' lu eşitliklerin sağ tarafının sabit olması gerekmektedir. Ancak bu parametrelerden bir veya birkaçı

sürekli salım sağlayan oral dozaj şekillerinde değişeceği için, salım da sıfırıncı dereceden gerçekleşmez. Bu ise sürekli salım için bir ön koşuldur.

## 2-) DISSOLÜSYON :

Bu durumda ilaç, polimerik materyal içine hapsedilmiş veya polimerik materyalle kaplanmıştır. Salım hızı erozyon veya dissolüsyon ile kontrol edilir ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$dM / dt = - (D.A / h)(C-C_s) = k.A. (C-C_s) \quad \text{Eşitlik (4)}$$

$h$  = Difüzyon tabakası kalınlığı,

$dM / dt$  = Çözünme hızı,

$A$  = Difüzyon yüzey alanı,

$C_s$  = Katı yüzeydeki konsantrasyon,

$C$  = Başlangıç konsantrasyon,

$k$  = İntrinsik çözünme hız sabiti' dir.

Bu mekanizmada salım hızı, difüzyon tabakası  $h$  tarafından kontrol edilir. Pratikte ise sistemin şişmesi ve yüzey alanında belirgin bir değişme nedeniyle, sıfırıncı dereceden salım sağlanamaz.

## 3-) OZMOZ:

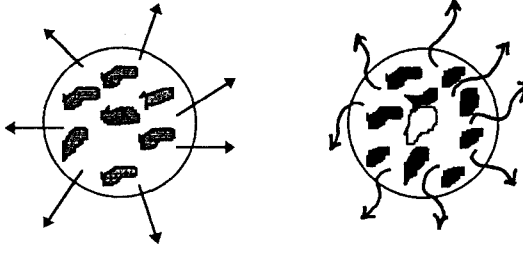
Bu mekanizmada suyun akış hızı  $dv/dt$  aşağıdaki eşitlikte tanımlanmıştır:

$$dv / dt = k. A / l (\Delta\pi) \quad \text{Eşitlik (5)}$$

Bu eşitlikte  $\Delta\pi$ , ozmotik basınç farkını gösterir.

### • 1.9. Matriks Tipi Tabletlerden Etken Maddenin Çıkış Kinetiği

Bu konudaki çalışmalar ilk defa Higuchi (11,12) tarafından yapılmıştır. Higuchi matriks tipi tabletlerden etken madde salım mekanizmasını iki ayrı grupta incelemiştir. Bunlardan birisi homojen matriksten, diğeri ise heterojen matriksten etken maddenin difüzyonla çıkış mekanizmasıdır. Bu durum Şekil 4 de görülmektedir.



Şekil 4: Homojen ve heterojen matrislerden etken maddenin çıkışı.

Homojen matris'te etken madde kristal yüzeyden çözünerek matris içine geçmekte, oradan da çözünme ortamına basit difüzyon ile geçmektedir. Bu şekilde difüze olan etken madde miktarı aşağıdaki denklem ile ifade edilmektedir:

$$Q = \sqrt{D.t.(2A - Cs).Cs} \quad \text{Eşitlik (6)}$$

Q= Birim yüzeyden t zamanda difüze olan yığılmalı madde miktarı (mg/cm<sup>2</sup>)

D= Etken maddenin homojen matris içindeki difüzyon katsayısı (cm<sup>2</sup>/sn)

A= Matrisin birim hacmindeki etken madde miktarı (mg/ml)

Cs= Etken maddenin matris maddesi içindeki çözünürlüğü (mg/ml)

Higuchi' nin daha önceden merhemlerden etken maddenin difüzyonunu göstermek üzere geliştirdiği bueşitlik, sadece bu tipteki matris tipi preparatlara uygulanabilmektedir. Heterojen matris için eşitlikte değişiklik yapmak gerekmektedir.

Heterojen matris tipinde ise, etken madde matris materyali içinde çözünmemiştir. Ortam sıvısı tablet yüzeyindeki por ve çatlaklardan girerek matris içindeki etken maddeyi çözer. Çözünen madde porları dolduran ortam sıvısından difüzyonla dışarı çıkar. Bu sistemde etken madde molekülleri düzgün bir yol izlemek yerine, matris maddesinin partiküllerinin etrafından dolanarak dışarı çıkmaktadır. Bu geçiş ise difüzyon yolunu uzatmaktadır. Sonuçta eşitlik şöyle olur:

$$Q = \sqrt{D.\varepsilon/\tau(2A - \varepsilon.Cs).Cs.t} \quad \text{Eşitlik (7)}$$

Q=Birim yüzeyden t zamanda difüze olan yığılmalı madde miktarı (mg/cm<sup>2</sup>)

D= Etken maddenin ortam sıvısındaki difüzyon katsayısı (cm<sup>2</sup>/sn)

$\epsilon$ = Matriksin porozitesi (%)

$\tau$ = Matrikste, etken maddenin difüzyon sırasında takip ettiği yolların eğri-büğürlük katsayısı yaklaşık değeri 3)

A= Matriksin birim hacmindeki etken madde miktarı (mg/ml)

Cs= İlacın ıslatıcı sıvıdaki çözünürlüğü

6 ve 7 no'lu eşitlikler, etken maddenin matriks içinde homojen olarak dağıldığının, etken madde partiküllerinin difüzyon mesafesinden küçük olduğunun ve etken maddenin salımı sırasında denge durumunun var olduğunun kabulüne dayanır. Ayrıca bu eşitlikler A'nın Cs veya  $\epsilon.Cs$ 'den 3-4 kez büyük olduğu durumlarda gerekli olmaktadır.

Hidrofobik matriksten etken madde salımı üzerine yapılan çalışmalar, bu grup preparatlardan etken madde salım kinetiğinin, preparat bütünlüğünü koruduğu sürece 7 no'lu eşitlikle açıklanabileceğini göstermiştir (7,18,32).

Yine yapılan çalışmalarda Higuchi denkleminin hidrofobik matriks tipi tabletlere uygulanabileceği gösterilmiştir(16,17).

## • 1.10. Sürekli Etkili Prepratlerde Yapılan Kontroller

### 1.10.1. In vitro Kontroller:

#### *Çözünme Hızı:*

Çözünme hızı; bir maddenin bir sıvıda birim zamanda çözünen miktarıdır. Bir maddenin sistemik dolaşıma geçip, beklenen terapötik etkiyi gösterebilmesi için emilmesi gereklidir. Bir maddenin emilebilmesi için ise, emilme ortamında çözünmüş olarak bulunması gerekir. Dolayısıyla sistemik dolaşıma geçecek etken madde miktarı, o maddenin çözünme hızının bir fonksiyonu olmaktadır(15).

Bugün USP/NF başta olmak üzere resmi test olarak kabul edilen yöntemler dönen sepet ve palet yöntemidir. Dönen sepet yönteminde paslanmaz çelikten bir sepet vardır ve bu sepet bir şaft yardımıyla tutturulmuştur. Sistem içine uygun bir test çözeltisinin bulunduğu 1L'lik bir cam dissolüsyon kabı ve bu kabın içinde bulunduğu

$37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  lik bir su banyosundan ibarettir. Aletin dönüş hızı 50-200 devir/dakika arasında değişir. Sepet dissolüsyon kabının dibinden  $20 \pm 2$  mm yukarıdadır ve sistem içinde hareket halindedir.(34)

Palet yönteminde ise, farklı olarak şafta paslanmaz çelikten bir kısım tutturulmuştur. Paletin dissolüsyon kabının dip kısmından yüksekliği  $25 \pm 2$  mm olacak şekilde ayarlanır. Burada ortam hareket halinde olup tablet veya kapsül pratik olarak hareketsizdir.(34)

Etken maddelere göre ortam doğası değişken olabilir (2):

1)Saf su; 2) Enzimli/ Enzimsiz Suni mide vasatı; 3) Değişik pH'lı tampon çözeltiler; 4) Organik asit, organik çözücü, yüzey aktif madde katılmış saf su.

Bir başka yöntem ise; döner şişe metodudur. Bu yöntem daha çok uzun etkili tabletlerin kontrolünde kullanılır. Küçük hacimli şişelerin içine dissolüsyon ortamı konur. Sink koşullarının sağlanmasına dikkat edilmelidir. Dakikada 32-40 dönüş yapar. Şişe içindeki ortamın pH'sını değiştirmek mümkündür (23).

Sürekli etkili preparatların kontrolünde kullanılan resmi olmayan bir diğer yöntem de, sürekli akış hücresi veya kolon yöntemidir. Uzun etkili tabletlerin kontrolünde kullanılır. Farmakopelere tam girmese de in vivo-in vitro korelasyon gösterdiği bildirilmiş bir dissolüsyon testidir. Depoda bulunan dissolüsyon ortamı vakum ile çekilir. PVC borular yardımıyla dissolüsyon ortamı bir cam filtreden geçerek akış hücresine girer. Daha sonra tablet ile temas eden sıvı üstte bulunan filtrelerden süzülerek numune kabında belli periyotlarda toplanarak analiz edilir. Pompa ve toplama kabı hariç tüm sistem  $37^\circ\text{C} \pm 0.1$  de tutulan bir su banyosu içindedir. Akış hücresi dakikada 10 kez 1-2 cm yukarı kaldırılıp indirilir (15)

Çözünme testlerinin yinelenebilirliği ve başarısı çok sayıda faktöre bağlı olup bu amaçla aşağıdakiler çok dikkatli ve hassas şekilde denetlenmelidir (2)

(1) Sıvı Ortam:

- Sıcaklık ( $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ),
- Bileşim,
- Havalandırma,
- Sink koşullarına uygun olan hacim,

(2) Aygıt:

- Geometri, dizilme, boyutlar,
- Titreşimlerin yokluğu,
- Merkezden uzak hareketlerin yokluğu,
- Palet ya da sepetin kaplama maddesinin bütünlüğü,

(3) Deneyin gidişi:

- Karıştırma hızı, debi,
- Başlangıç koşullarının korunması,
- Alınan örnek parçaların yer ve dizemi,
- Katı tanecikleri elimine eden filtrasyon sistemi,
- Analitik yöntem

1.10.2. In vivo Kontroller:

- a) İdrar verileri ile
- b) Kan verileri ile.

## II.EUDRAGİTLER

---

- **2.1. Tanım ve Tarihçe (21)**

1950'li yıllara dek kaplama ajanı olarak en çok şeker kullanılmış ve şeker kaplama tekniklerinin uygulanmasında birhayli emek sarfedilmiştir. Daha sonraları 1955'de; insan sindirim yolundaki pH koşullarına adapte olabilen spesifik çözünürlük özellikleri olan metil selüloz ve selüloz asetat ftalat gibi semi-sentetik selüloz türevleri ve tüm sentetik polimetakrilik asit esterleri; enterik ve tat örtücü olarak ayrıca uzayan etkili preparatlar için kullanılan film kaplamanın geçirgen tipleri şeklinde karşımıza çıkar. Farmasötik amaçlar için kullanılan kimyasal olarak modifiye edilmiş bu polimetakrilatlara EUDRAGİT denir. Bunların çeşitleri, kullanıldığı yerler, çözünürlükleri, permeabiliteleri, kullanımlarında tavsiye edilen çözücü ve plastifiyan ajanlar ve ticari isimleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

- **2.2. Polimetakrilatların Farmasötik Kullanımı (21)**

Nötral polimetakrilik asit esterleri farmakolojik açıdan inaktiftir. Polimetakrilatların iyi dermal ve mukozal tolerans göstermeleri onların yara spreyleri ve merhem sivağları olarak kullanılmalarını sağlamıştır. Metakrilik aside dayanan çapraz bağlı kopolimerizatlar, tablet ve süspansiyon halindeki uzayan etkili preparatlarda etken maddenin adsorpsiyonu için iyon-değiştirici olarak kullanılır. Farmasötik olarak etkili olan maddeler retardasyon yoluyla suda çözünmeyen polimerler içine katılabilir. (Ör; polimer tozlarıyla tabletleme).

Farmasötik endüstride polimetakrilatların en önemli uygulandığı preparat formülasyonunda özel bir yardımcı madde olarak kullanılmasıdır. Bu sektörde esas olarak oral dozaj şekillerinin kaplanması ve ilaç salımının düzenlenmesinde kullanılır.

Tabletler, kapsüller, granüller, pelletler, kristaller ve benzer ilaç içeren benzer çekirdekler; etken maddelerin fiziksel ve kimyasal stabilitelerinin sağlanmasının yanısıra tolerans ve terapötik aktivitelerinin geliştirilmesi amacıyla kaplanırlar. Bir ilacın etkinliği sadece içerdiği etken maddelere bağlı olmayıp, preparatın yapısına da (Ör; formülasyonu ve bu dozaj şeklini ortaya koyabilmek için gerekli olan işlemler) bağlıdır.

Tablo 1: Eudragitlerin Özellikleri ve Kullanılışları

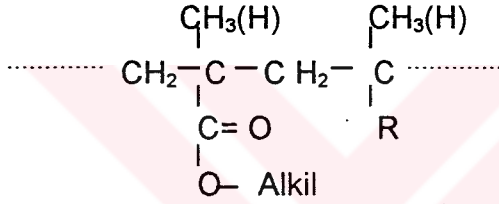
Tipi	Kullanıldığı yerler Ana tatbik sahası	Çözümlük Permeabilite	Tavsiye edilen Çözücü veya seyreltici ajan	Tavsiye edilen Plastifiyan	Ticari ismi	Takdim şekli
EUDRAGIT E	Çabuk dağılan, film kaplama, lezzet ve koku örtücü, renkli veya şeffaf, aşınma ve toza karşı.	Midede çözünür. pH 5'e kadar; pH 5'in üzerinde şeker ve geçirgen bir hal alır.	Alkoller Aseton Metilen klorür		EUDRAGIT E 12.5 EUDRAGIT E 100	Isopropanol/asetondaki organik çözeltisi Granüle
EUDRAGIT L	Mide vasatına mukavim kaplama (enterik kaplama)tropik kuşaklarda stabil kaplamalar, pastil tabletler, izolasyon tabakaları şeklinde.	Barsakta çözünür pH 6'dan itibaren. Barsakta pH 5.5'dan itibaren çözünür. Barsakta pH 5.5'dan itibaren çözünür.	Alkoller Aseton Metilen klorür Su	Poliolenlikol Dibutilftalat Sitrikasit esterleri(Citroflex)	EUDRAGIT L 12.5 P EUDRAGIT L 12.5 EUDRAGIT L 100 EUDRAGIT L 100-55 EUDRAGIT L 300	Isopropanoldeki organik çözelti Isopropanoldeki organik çözelti Toz Toz Sulu dispersiyon
EUDRAGIT S	Mide vasatına mukavim kaplama. pH'ya bağımlı olarak retardasyon gerçekleştirir.	Barsak vasatında pH 7' den itibaren çözünür.	Alkoller Aseton Metilen klorür	Poliolenlikol Dibutilftalat Sitrik asit esterleri	EUDRAGIT S 12.5 P EUDRAGIT S 12.5 EUDRAGIT S 100	Isopropanoldeki organik çözeltisi Isopropanoldeki organik çözeltisi Toz
EUDRAGIT RL	Retard preparatları pH'ya bağımlı olmayan kaplamalar. Retarda preparatları pH' ya bağımlı olmayan çabuk dağılan kaplamalar.	Hafifçe geçirgen	Alkoller,aseton, metilen klorür Su	Poliolenlikol Dibutilftalat Sitrik asit esterleri	EUDRAGIT RL 12.5 EUDRAGIT RL 100 EUDRAGIT RL 300	Isopropanol/Asetondaki organik çöbeltisi Granüle Sulu dispersiyon
EUDRAGIT RS	Retard preparatları pH'ya bağımlı olmayan kaplamalar.	Güç geçirgenliğe sahiptir.	Alkoller Aseton Metilen klorür Su	Triasetin Dibutilftalat Sitrik asit esterleri	EUDRAGIT RS 12.5 EUDRAGIT RS 100 EUDRAGIT RS 300	Isopropanol/Asetondaki organik çözeltisi Granüle Sulu dispersiyon
EUDRAGIT NE	Retard preparatları pH'ya bağımlı olmayan kaplamalar.	Şişme yeteneğine sahip, geçirgen	Su		EUDRAGIT NE 300	Sulu dispersiyon(Talebe göre % 40 ve %50'lik katı lak yüzdeli olarak da ilave edilebilir.



Eudragit akrilik reçinelerinin çözünürlük özellikleri sindirim yolundaki koşullara uygunluk göstermesi için adapte edilmiştir. Saklama esnasında yüksek bir stabiliteye ve yüksek bir biyolojik geçimliliğe sahip olmaları (Ör; doku ve vücut sıvılarına göre nötral olmaları) önemli özellikleridir. Modifiye edilmiş ilaçlarla sindirilen akrilik reçinelerinin miktarı çok azdır. Akrilik reçineler organizma tarafından absorbe edilemeyen yüksek moleküllü maddeler olmalarından dolayı, sindirilemeyen besinlerle derhal atılır.

### • 2.3. Kimyasal Yapıları

Akrilik reçinelerin kimyasal yapıları şöyledir:



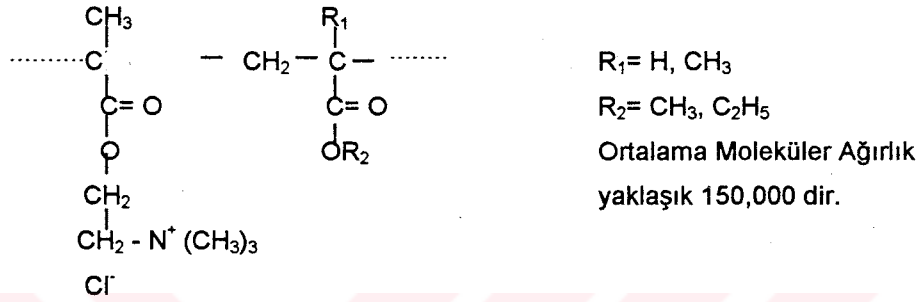
Tablo 2: Film Kaplamada Kullanılan Akrilik Reçinelerin Kimyasal Yapıları ve Fonksiyonları

	R	Fonksiyon
Metakrilik <b>asit</b> kopolimerleri EUDRAGİT L100/ S100/L 30 D	- COOH	- Mide vasatına dayanıklı, - Barsak vasatında çözünür.
<b>Aminoalkilmetakrilat</b> kopolimerleri EUDRAGİT E100	- CO - OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )	- Mide vasatında çözünür. pH>5' de geçirgen.
Metakrilik <b>ester</b> kopolimerleri EUDRAGİT RL100/RS100	- COO - CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl	Geçirgen
Metakrilik <b>ester</b> kopolimeri EUDRAGİT NE 30D	- COO - CH <sub>3</sub>	pH' dan bağımsız

### 2.3.1. Eudragit RL ve Eudragit RS 'ye Ait Spesifikasyonlar (31):

#### \* Kimyasal Yapıları:

Eudragit RL ve RS düşük içerikli katerner amonyum gruplarıyla akrilik ve metakrilik asit esterlerinin kopolimerleridir. Amonyum grupları tuz şeklinde mevcut olup, polimerleri geçirgen hale getirir. Bu kopolimerler USP/NF' de amonyometakrilat kopolimerleri olarak geçer .



#### \* Özellikleri:

USP/NF' dekilere uyar.

#### - Test Çözeltisi:

% 12.5 (a/a) kuru madde % 60 izopropil alkol ve %40 (a/a) aseton içeren bir karışımda çözündürülür.

#### -Çözünürlük:

1g toz ;7g sulu metanol, etanol ve isopropil alkolde, ayrıca aseton, etilasetat ve metilen klorürde berraktan bulanığa dek olacak şekilde çözeltiler vererek çözünür. Genelde petrol eterinde, 1N sodyum hidroksit ve suda çözünmez.

#### -Kuru madde %'si:

En az %97 (Kurutma kaybı max % 3)

1 g toz vakumda 80°C'lik bir etüvde 5 saat kurutulur.

#### -Miktar tayini:

Eudragit RL: Kuru maddede % 8.85 - 11.96 amonyometakrilat üniteleri mevcuttur. Alkali değeri; kuru maddenin g'ı başına 23.9 - 32.3 mg potasyum hidroksittir.

Eudragit RS: Kuru maddede % 4.48 - 6.77 amonyometakrilat üniteleri mevcuttur. Alkali değeri kuru maddenin g'ı başına 12.1 - 18.3 mg potasyum hidroksittir.

Miktar tayini Avrupa Farmakopesine göre "Potansiyometrik Titrasyon" yöntemi ile yapılır. 1g Eudragit RL veya 2g Eudragit RS 96 mL anhidr asetik asit ve 4 mL su içinde çözündürülür. 5 mL civa(II) asetat çözeltisi eklendikten sonra 0.1N 'lik perklorik asit titre edici ajan olarak kullanılır. 0.1 N perklorik asidin harcanan 1 mL'si 20.772 mg amonyometakrilat ünitesine tekabül eder.

- *Kırılma İndisi:*

$$n_D^{20} = 1.380 - 1.385$$

\* Safılık:

1. *Kızdırma Artığı:* Max. 0.1
2. *Ağır metaller:* Max. 20ppm.
3. *Arsenik:* Max. 2 ppm.
4. *Rezidüel monomerler:* Max. 250 ppm etil akrilat, max. 50ppm metil metakrilat.
5. *Mikrobiyal sayım:* Max. 100 CFU/g; 10 g' da Salmonella, E.coli, S.aereus, Ps. aeruginosa içermemelidir.

\* Teshis:

Yaklaşık 15 µm kalınlığındaki Eudragit RL ve RS filmleri üzerinde yapılan IR spektroskopileri aşağıda verilmiştir. Bir film elde edebilmek için test çözeltisinden 1,2 damla kristal bir disk (NaCl, KBr) üzerine damlatılır ve 70°C'de 2 saat kurutulur.

\* Saklama:

Nem içermeyen 30°C' yi geçmeyen sıcaklıklarda saklanmalıdır.

\* Stabilite:

Sertifika gününden itibaren en az 36 ay.

• 2.4. Katı EUDRAGİT Reçinelerinin Organik Çözücülerdeki Çözünürlükleri (21)

DİSSOLÜSYON SÜRELERİ (dk.)

Solvan	E 100	RL 100	RS 100	L 100	S 100	L 100-55
Metil alkol	30	25	25	60	15	10
Etil alkol	70	105	105	10	45	20
Etanol/su(6:4)	5	-	-	60	45	-
İzopropil alkol	180	-	-	90	30	45
Propilen glikol	60	60	-	30	30	-
Aseton	15	20	20	5	15	15
Trikloretilen	10	240	240	-	-	-
Toluen	20	150	180	-	-	-
Butil alkol	180	-	-	75	şişer	45
Butil asetat	40	240	> 7 saat	-	-	çözünmez
Siklohexanon	90	60	60	şişer	şişer	şişer

Tablo 3: Katı Eudragit Reçinelerinin Organik Çözücülerdeki Çözünürlükleri

• 2.5. Kaplama Ajanlarının Muhtemel Kombinasyonları

Sürekli salım kaplamaları barsakta ve midede çözünen tabakalarla kombine edilebilir. Değişik tipteki Eudragit çözeltileri organik çözücüler içinde karıştırılabildiği gibi, sulu Eudragit dispersiyonları da birbirleriyle karıştırılabilir.

Eudragit RL ve RS; çözelti veya sulu dispersiyon şeklinde serbestçe karışabilirler. Yüksek geçirgen olan Eudragit RL veya daha az geçirgen olan Eudragit RS'den birisinin seçiciliğine göre, karışımlar değişik geçirgenliklerde film oluşturur. Etkin maddenin difüzyonu artan kaplama kalınlığı ile azalır.

Amaç etkin maddenin değişik pH'lardaki çözünürlük ve difüzyon karakteristiklerine kaplamaların geçirgenliğini adapte etmek olduğunda, geçirgen Eudragit RL/RS'nin mide vasatına dayanıklı, barsakta çözünen Eudragit L/S ile karıştırmak mümkündür.

Eudragit L veya S 'nin Eudragit RL veya RS 'ye eklenmesiyle nötralden alkaliye dek değişen ortamlarda salım profili oldukça etkilenir (21,30).

- **2.6. Eudragit ile Yapılan Sürekli Salım Dozaj Şekilleri**

Eudragit RL, Eudragit RS ve Eudragit NE akrilik polimerleri pH' ya bağımlı olmayan, oral dozaj şekillerinden etken maddelerin geciken salımı için geliştirilmiştir.

Dereceli geçirgen kaplamalar için, Eudragit RL veya Eudragit RS istenilen her oranda karıştırılabilir. İlaç salımı mideden kolona kadar sindirim yolunun tüm bölümlerinde devamlı olarak kontrol edilir.

Aniyonik Eudragit L ve S lineer salım profillerinin geliştirilmesi veya pH'ya bağımlı ilaç çözünürlüğünün dengelenmesini geliştirmek amacıyla pH'ya bağımlı sistemlerin hazırlanmasına izin verir.

Kaplama kalınlığı arttıkça dozaj şekli üzerinde polimerin tipik özellikleri daha büyük etki gösterir.

- **2.7. Matriks Formülasyonlar (21)**

Polimetakrilatlar kontrollü ilaç salımı yapan oral dozaj formülasyonlarını geliştirmek üzere çeşitli şekillerde kullanılabilir. Yenilenebilen yapıların geçirgen membranları ile etken maddelerin difüzyon kontrollü salımının düzenlenmesi önemli bir noktadır.

Nötral geçirgen polimerlerin, aniyonik çözünen tipleriyle kombinasyonu çeşitli karmaşık salım mekanizmalarını sağlamaya yarar. Kaplamanın zaman kontrollü difüzyonu ve pH kontrollü dissolüsyonu, etken maddelerin fizikokimyasal özelliklerine ve sindirim yolundaki ortam koşullarına adaptasyonu optimal bir adaptasyonla sağlanabilir.

Etken maddenin süngerimsi bir iskelet yapısı içine konduğu matriks tabletler; ilaç ile Eudragit toz kütlelerinin (Ör; S 100 tipi) direkt basımı ile kolayca yapılabilir. Gerekli polimer miktarı tablet ağırlığının % 10-50'si arasında olup, etken madde ile basit karıştırma ile birleşir. Salım polimetakrilat tozun miktarı ve tipi ile düzenlenir. Bu da daha çok düşük dozda etken madde içeren formülasyonlar için uygundur.

Yaş granülasyon ile matriks tabletlerin üretimi için sulu dispersiyonlar kullanılır. Bu tür formülasyonlar için oluşan granülenin iyi basılabilirliğine bağlı olarak, L 30D ve NE 30D gibi sulu Eudragit dispersiyonları uygundur. Burada da polimer içeriği arttıkça salım hızı azalmaktadır. Gerekli olan Eudragit miktarı direkt basım metodunda kullanılabildiği kadar düşük, etken maddeye bağlı olarak % 5 -

30 arasındadır. Bu teknik daha çok suda iyi çözünürlüğü olan yüksek dozlu etken maddeler için uygundur.

Matriks tabletlerde polimerlerin, geciktirici ajan ve bağlayıcı olarak çift fonksiyonu vardır. Tabletlerin sertliğini arttırmak için diğer yardımcı maddelerin eklenmesi normalde gerekli değildir.

Tabletin devamlı olarak aşınması esnasında ilaç porlarından daha çok difüzyon ile salınır. Salım kinetiği Higuchi Yasası ile açıklanır. Salım hızını; etken maddenin dozu ve çözünürlüğü, matriks maddesinin yapısı ve miktarı, tabletlerin porozitesi ve dezentegrasyon şekli etkiler.

Yüksek bir başlangıç dozunun salındığı, etken maddenin çok hızlı bir şekilde difüze olduğu matriks tabletlerin yüzeyindeki porlar,  $\text{cm}^2$  başına yaklaşık 2 mg kadar kuru lak maddesinin ince bir film tabakasıyla bloke edilebilir. Bu tip tabakalar salım profilini daha lineer hale getirmek amacıyla daha çok ilk iki saat içinde salım hızını azaltırlar.

#### • 2.8. Sürekli Salım Dozaj Şekillerinin Üretimi

Polimer tozlarının iyi basılabilirliğine bağlı olarak, granülenin veya toz karışımlarının direkt basımı ile kontrollü ilaç salımı yapan matriks tabletler üretilir. Düşük dozlu tedaviler için direkt basım iyi bir metottur. Daha bariz bir geciken etki ve salım profilindeki büyük etki, sulu dispersiyonlar veya polimer çözeltileri ile film kaplanmış yaş granülasyonlarla elde edilen matriks yapılarla sağlanabilir. İn vitro salımın araştırılmasında farmakopelerde açıklanan suni sindirim sıvılarının kullanılması tavsiye edilir (21).

Eudragit polimer sistemleri pelletlerin, mikrotabletlerin, katı granüllerin, kompakt kristallerin ve pek çok sürekli salım dozaj şekillerinin üretimi için uygundur (25).

Eğer etken madde çözünmüş halde salınacaksa, bu daha çok polimer yapılardan difüzyon ile olur. Dezentegre olan dozaj şekilleri ile etken maddenin salımı, genişlemiş yüzey alanı ile hızlandırılır. Çözünürlüğü düşük olan etken maddeler söz konusu olduğunda, salım hızı dozaj şeklinin dezentegrasyon modeli ile tayin edilir. Eğer tıbbi ajan porsuz, düşük geçirgenliğe sahip membran ile kaplanırsa, bunun geciken salımı çok etkili bir şekilde kontrol edilebilir. Ancak ilaç geçirgenliğini

sağlayan sadece kaplama membranının derecesi olmayıp, ilacın tampon çözeltilerdeki çözünürlüğü ve çözünmüş haldeki moleküler ağırlığı veya molar hacmi de rol oynar. Eğer etken maddeler tuz şeklinde iselerpH'nın bir fonksiyonu olarak çözünürlüklerine ve nötral molekül veya iyon olmalarına dayanan özelliklerinin değişimlerine önem verilmelidir.

Polimer filmler difüzyon hücreleri oluştururlar. Çekirdekdeki etken maddenin yüksek konsantrasyonu genellikle bu hücrelerde doymuş çözeltilerin oluşmasına yol açar. Böylece ilaç salımı sıfırıncı derece kinetiğine uygun olarak lineer bir şekilde seyrederek. Çekirdekdeki etken madde zamanla azaldıkça, düz doğru gittikçe eğri haline dönüşür.

Eudragit matriksler, iyi mekanik güce sahip dozaj şekilleri sağlarlar. Ayrıca etken maddenin porlardan ve kanallardan difüzyonunu da kontrol ederler (21).

#### 2.8.1. Matriks tabletlerinin Eudragit tozu Kullanılarak Üretilmesi(30):

Matriks tabletler, akrilik reçinelerden granülasyon ve direkt basım olmak üzere iki yol ile hazırlanırlar. Bunun için özel bir aperey veya işlem tekniğine gerek yoktur. Yaş granülasyon organik solvanlarda çözünen tüm polimer tipleri ile yapılabilir. Spray-drier'da kurutulmuş akrilik reçinelerle veya öğütülmüş toz kütleleriyle direkt basım basit bir metottur. Bağlayıcı bir ajan yerine geciken etkili polimer tozlar, kuru halde karıştırılırlar ve tablet kütleleri haline getirilerek direkt basılırlar. Bu basım, etken maddenin porlardan yavaşça difüzyonla veya erozyonla salındığı matriksin oluşmasını sağlar.

Etken maddenin çözünürlüğüne ve istenilen salım profiline dayanarak, tablet kütlelerine % 5-30 arasında kuru lak maddesi inkorpore edilir.

Tabletlerin porozitesi ve sertliği, dozu, ilacın çözünürlüğü ve partikül büyüklüğü, düşük dozlu etken maddeler söz konusu olduğunda bağlayıcıların bileşimi salım hızını etkileyen faktörler arasındadır. pH'ya bağımlı olmayan salım profilleri Eudragit RL/RS toz kütleleriyle sağlanabilir. Ancak işlem tekniği ile ilgili olarak, spray-drier'da kurutulmuş Eudragit L100-55, L 100 ve S100 daha büyük avantajlar sunar. teofilin ve Eudragit S 100 ile yapılan bir çalışmada Teofilinin pH'ya bağımlı geciktirilmiş etkisi gösterilmiştir.



*Dikkat Edilecek Hususlar:*

Direkt basımda olduğu gibi, etken maddeler ve bağlayıcılar mümkün olduğunca dikkatli bir şekilde homojen olarak karıştırılmalıdır. Daha sonra bunlar iyi akış özelliklerini sağlamak amacıyla kaydırıcılarla karıştırılır. Bu amaç için kullanılan karıştırıcılar partikül yapısında tahribat yapmamalıdır. Kompresyon basıncı ve tabletlerin sertliği devamlı olarak kontrol edilmeli ve salım profilinin düzensiz değişimlerden uzak kalacağı şekilde belli bir aralıkta tutulmalıdır.

*Eudragit Miktarlarının Tespiti:*

Düşük çözünürlüğü olan etken maddelerin kullanılması halinde kullanılacak Eudragit miktarı % 5 ile başlanıp, maksimum % 15-20' lere çıkılabilir. Uygun bir salım profilini sağlamak amacıyla, çözünen veya şişen yardımcı maddelerin eklenmesi gerekli olabilir. Salımı hızlandırmak amacıyla laktöz nişastası, selüloz gibi çözünen ve/veya şişen maddeler; salımı azaltmak amacıyla kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat gibi çözünmeyen maddeler kullanılabilir.

**2.8.2. Matriks Tabletlerinin Granülelerden Üretilmesi (30):**

Sulu Eudragit dispersiyonları kullanılarak yapılan yaş granülasyon yöntemi matriks tabletlerinin üretiminde çok etkili bir metottur. Bu durumda organik çözücülerin kullanımına gerek bile kalmaz. Polimer dispersiyonlarının düşük viskoziteye sahip olmalarından dolayı, yüksek katı konsantrasyonuna rağmen, matriks oluşturucu maddelerin yeterli miktarları kolayca dahil edilebilir. Granülasyon işleminde toz haldeki etken maddeler muntazam şekilde Eudragit dispersiyonları ile ıslatılır. Granülenin yapımı ve kurutma işlemlerinden sonra, polimer madde bir film oluşturur ve iyi basım özellikleri olan stabil bir granüle meydana gelir. Ayrıca, poliakrilatlar tabletleme işleminde hem mukavemeti yüksek tabletleri oluşturan bir bağlayıcı hem de sürekli salım için geciktirici matriks oluşturucu olarak çift fonksiyon gösterirler. İlaç salımı, Eudragit NE 30D gibi tiplerin kullanılmasıyla, pH' dan bağımsız kılınabildiği gibi, Eudragit L 30D tipinin kullanılmasıyla da salım barsak sıvısında hızlandırılabilir.

İki değişik dispersiyonun kombine kullanımı veya karıştırılması ile gelişmiş dissolüsyon özellikleri olan ilaç formülasyonlarını hazırlamak veya çok çeşitli salım profillerini elde etmek mümkündür. Tabletteki matriks oluşturucunun düşük



miktarlarına bağlı olarak porozite ve kompresyon basıncının, tabletin salım karakteristikleri üzerine çok küçük bir etkisi vardır.

*Dikkat Edilecek Hususlar:*

Polimer maddenin eşit dağılımını sağlamak için dispersiyonlar su ile seyreltilmelidir. Etkin bir kurutma iyi proses özelliklerinin ve stabil son ürünlerin sağlanması için gereklidir.

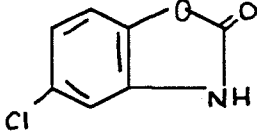


### III. KLORZOKSAZON HAKKINDA BİLGİLER

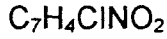
---

- **3.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri (4,5,26,33,34):**

- **\* Kimyasal Yapısı:**



- **\* Kapalı Formülü:**



- **\* Açık Formülü:**

5 - klorobenzoksazol - 2(3H) - on

- **\* Molekül Ağırlığı:**

169.58 (C-% 49.58, H- % 2.38, Cl-% 20.91, N- % 8.26, O- % 18.87)

- **\*Fiziksel Özellikleri:**

Kremi, beyaz renkli, kokusuz, kristalize tozdur. Suda çok az, aseton ve metanolde çözünür, 20K etanol, 250K kloroform ve 60K eterde kısmi olarak çözünür.

- **\*Dissosiyasyon Katsayısı:**

pKa 8.0 (20°)

- **\*UV Spektrumu:**

Sulu asitlerde maksimum dalga boyu( $\lambda_{max}$ ) 280 nm.,sulu alkalilerde ise ( $\lambda_{max}$ ) ; 243 ve 287 nm.dir.

- **\*Erime Noktası:189 - 194°C.**

\***Kurutma Kaybı %'si:** 2 saat 105°C de kurutulduktan sonra ağırlığının %0.5'inden fazlasını kaybetmemelidir.

- **\* Ağır Metaller: %0.002**

- **\* Klorür İçeriği: % 20.6 - 21.2**

- **3.2. Teşhis Metodları:**

A) Maddenin potasyum bromür dispersiyonunun IR absorpsiyonu, USP Klorzoksazon RS ile aynı dalga boylarında maksimum absorbanlar verir.

B) Maddenin 1:50.000'lik metanoldeki çözeltisinin UV absorpsiyon spektrumu USP Klorzoksazon RS ile aynı dalga boylarında maksimum ve minimum absorbanlar verir.

• **3.3. Miktar Tayini:**

50 mg Klorzoksazon 100 ml'lik bir balonjojeye konur. Önce metanolde çözündürülüp, metanolla 100 ml'ye tamamlanır, karıştırılır. Bu çözeltiden 4 ml alınarak yine 100'lük bir balonjojeye konur, metanolla 100 ml'ye tamamlanır ve karıştırılır. Bu çözelti ile 20µg/ml konsantrasyonda USP Klorzoksazon RS'nin metanoldeki standart çözeltisinin 282 nm.de absorbanlarıboş olarak metanolün kullanıldığı uygun bir spektrofotometrede ölçülür. Klorzoksazon'daki  $C_7H_4ClNO_2$  'nin miktarı mg olarak şu formülle ölçülür:

$$2.5C(Au / As) \quad \text{Eşitlik (8)}$$

Bu formülde C: USP Klorzoksazon RS standart çözeltideki konsantrasyon (µg/ml) Au veAs ise; Klorzoksazon çözeltisinin ve standart çözeltinin absorbanlarıdır.

Klorzoksazonun ikinci türev UV-Spektrofotometrik miktar tayinine ait çalışmalar mevcuttur (35).

• **3.4. Farmakolojisi:**

Klorzoksazon, benzoksazol türevlerinden olan santral etkili bir kas gevşeticisidir. Santral etkili kas gevşeticiler çizgili kasların artmış olan tonusunu SSS'ni etkilemek suretiyle azaltırlar ve böylece spazm halindeki kasların gevşemesini sağlarlar. Santral etkili kas gevşeticiler kimyasal yapılarına göre 5 grupta toplanırlar:

1. Propandiol türevleri
2. Benzoksazol türevleri
3. Benzodiazepinler
4. Baklofen
5. Diğerleri

### Benzoksazol Türevleri :

Bu grup ilaçların klinikte ilk kullanılanı zoksazolamin'dir. Zoksazolamin ürikozürük etkiye sahiptir ve gut tedavisinde kullanılmıştır. Ancak bu ilacın, uzun süre kullananlarda karaciğer nekrozu ve nefropati yaptığı görülmüş ve terk edilmiştir. Klorzoksazon, zoksazolamin'in vücutta oluşan bir metabolitidir. Zoksazolamin yerine kullanılmak üzere çıkartılmış bulunan ve kas gevşetici etkisi onunki kadar kuvvetli olan bir ilaçtır.

Klorzoksazon genellikle kas-iskelet kaynaklı çizgili kas spazmlarına karşı tek başına veya aspirin yada benzeri analjezik ilaçla birlikte kullanılır. Çocuklarda serebral paraliziye karşı bazı olgularda yararlı bulunmuştur (14).

### Yan Etkileri ve Tedavisi :

En çok bilinen yan etkileri; uyku hali, uyuşukluk, sersemlik, baş dönmesidir. Ayrıca bulantı, kusma, karın rahatsızlıkları, konstipasyon veya diyare ile oluşan gastro intestinal rahatsızlıkları ve gastro intestinal kanama kaydedilmiştir. Oluşan diğer etkiler arasında baş ağrısı, heyecan, huzursuzluk ve kızarma, ürtiker ve cilt kaşınması gibi sensitivite reaksiyonları sayılabilir. Anemi ve granülositopeni olduğu görülmüştür. Doz aşımında kas tonusunda belirgin bir azalma, hipotansiyon ve solunum depresyonu ile gelişen bir kırıklık görülebilir.

Tedavisi gastrik lavaj ile midenin boşaltılması ve destek terapi ile olur.

### Uyarılar :

Klorzoksazon karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara verilmemelidir. Eğer kızarma, ürtiker veya cilt kaşınması gibi hassasiyet reaksiyonları görülürse ilaç kesilmelidir. Uyku hali yapmasından dolayı klorzoksazon kullanan kişiler araba kullanmamalıdır. Alkol gibi SSS depresanları ile birlikte kullanımı SSS' ne ait yan etkileri arttırabilir(22).

### Absorbsiyon ve Eliminasyon :

Oral tatbik sonrasında hızla ve tamamen absorbe olur. Karaciğerde 6-hidroksiklorzoksazon'a metabolize olur ve glukuroniti şeklinde idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü 66 dak. olarak bulunmuştur (14,22).

**Doz :**

Erişkinler için günde 3-4 defa 250 mg olup, ağrı kuvvetli olduğunda 500 mg ile başlanabilir. Gerektiğinde günde 3-4 defa 750 mg'a çıkarılabilir (26).

**Preparatları:**

- Klorzoksazon Tabletleri (PARAFLEX tbl.)
- Klorzoksazon ve Asetaminofen Kapsülleri (Türkiye'de mevcut değildir.)
- Klorzoksazon ve Asetaminofen Tabletleri ( PARAFON ve MEPADOL tbl.)

**• 3.5. Saklama ve Depolama :**

Kapalı, hava geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır.



## B Ö L Ü M II

### GEREÇ VE YÖNTEM

---

#### I - Gereç :

##### 1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Solvanlar

- Klorzoksazon (Cilag AG)
- Eudragit RL 100 (Röhm Pharma Polymere)
- Eudragit RS 100 (Röhm Pharma Polymere)
- Eudragit S 100 (Röhm Pharma Polymere)
- Hidroklorik asit % 37 (Uparc)
- Sodyum hidroksit (Solvay & C<sup>IE</sup>)
- Sodyum klorür (E.Merck)
- Monobazik potasyum fosfat (E.Merck)
- Etanol (Tekel)
- Laktoz (Doğa İlaç Hammadeleri)

##### 2. Kullanılan Aletler

- Hassas Terazı (Sartorius Basic)
- Spektrofotometre ( Shimadzu Double Beam UV 150-02)
- Tablet Makinası (Carver Laboratory Press- Model C)
- Tablet Kalıbı (Perkin- Elmer)
- Dissolüsyon Apereyi (Aymes)
- pH- metre (NEL Mod 821)
- Hamilton Enjektörü
- Kumpas
- Tablet Sertlik Apereyi (Monsanto)
- Friabilitör (Aymes)
- Dezentegrasyon Apereyi (Aymes)

## II - Yöntem

### • 1. Klorzoksazonun Miktar Tayinine Ait Çalışmalar

#### 1.1. Klorzoksazonun Enzimsiz Suni Mide Vasatındaki Standart Eğrisinin Çizimi:

10 mg klorzoksazon hassas terazide tartıldı, mezürde bir miktar etanol ile çözüldürülüp, 10 mL'ye etanol ile tamamlandı. Bu stok çözeltiden hamilton enjektörü ile 150 µL çekilip, 10 mL'ye enzimsiz suni mide vasatı ile tamamlanarak spektrofotometrede  $\lambda_{max}$  bulundu. Sonra bu stok çözeltisinden sırasıyla bir Hamilton enjektörü yardımıyla 50, 100, 150, 200 ve 250 µL çekilerek herbiri 10 mL'ye enzimsiz suni mide vasatı ile tamamlandı. Her bir konsantrasyon için üç deneme yapılarak boş numuneye karşı 280 nm'de spektrofotometrede absorbanları okundu ve standart eğri çizildi.

#### 1.2. Klorzoksazonun Enzimsiz Suni Barsak Vasatındaki Standart Eğrisinin Çizimi:

10 mg Klorzoksazon hassas terazide tartıldı, mezürde bir miktar etanol ile çözüldürülüp, 10mL'ye etanol ile tamamlandı. Bu stok çözeltiden hamilton enjektörü ile 150 µL çekilip, 10 mL'ye enzimsiz suni barsak vasatı ile tamamlanarak spektrofotometrede  $\lambda_{max}$  bulundu. Sonra bu stok çözeltisinden sırasıyla bir Hamilton enjektörü yardımıyla 50, 100, 150, 200 ve 250 µL çekilerek herbiri 10mL'ye enzimsiz suni barsak vasatı ile tamamlandı. Her bir konsantrasyon için üç deneme yapılarak boş numuneye karşı 287 nm'de spektrofotometrede absorbanları okundu ve standart eğri çizildi.

### • 2. Klorzoksazon İçeren Eudragitli Matriks Tabletlerinin Hazırlanması

#### 2.1. Eudragit RL 100 Kullanılarak Matriks Tabletlerinin Hazırlanması

Tabletler direkt basım yöntemine göre hazırlandı. Klorzoksazon, Eudragit RL 100 ve gerekli miktarda laktoz (1:0.05:0.2) tartılıp ağırlık sırasına göre havanda toz edilerek karıştırıldı. Bu karışımdan bir tablette 250 mg klorzoksazon olacak şekilde 312.5 mg'lık tabletler 0.5 t basınç altında tablet makinasında basıldı. (K1).

Bu tip tabletlerde kullanılan etken madde, polimer ve dağıtıcı miktarları Tablo 4 de görülmektedir.

#### 2.2. Eudragit RL 100 Kullanılarak Matriks Tabletlerinin Hazırlanması

Tabletler direkt basım yöntemine göre hazırlandı. Klorzoksazon, Eudragit RL 100 ve gerekli miktarda laktoz (1:0.05:0.4 oranında) tartılıp ağırlık sırasına göre havanda toz edilerek karıştırıldı. Bu karışımdan bir tablette 250 mg klorzoksazon olacak şekilde 362.5 mg'lık tabletler 0.5 t basınç altında tablet makinasında basıldı. (K<sub>2</sub>). Bu tip tabletlerde kullanılan etken madde, polimer ve dağıtıcı miktarları Tablo 4 de görülmektedir.

#### 2.3. Eudragit S 100 Kullanılarak Matriks Tabletlerinin Hazırlanması

Tabletler direkt basım yöntemine göre hazırlandı. Klorzoksazon, Eudragit S 100 (1:0.1 oranında) tartılıp ağırlık sırasına göre havanda toz edilerek karıştırıldı. Bu karışımdan bir tablette 250 mg klorzoksazon olacak şekilde 275 mg'lık tabletler 1t basınç altında tablet makinasında basıldı. (K<sub>3</sub>). Bu tip tabletlerde kullanılan etken madde, polimer ve dağıtıcı miktarları Tablo 4 de görülmektedir.

#### 2.4. Eudragit S 100 Kullanılarak Matriks Tabletlerinin Hazırlanması

Tabletler direkt basım yöntemine göre hazırlandı. Klorzoksazon, Eudragit S 100 ve gerekli miktarda laktoz (1:0.1:0.2 oranında) tartılıp ağırlık sırasına göre havanda toz edilerek karıştırıldı. Bu karışımdan bir tablette 250 mg klorzoksazon olacak şekilde 325 mg'lık tabletler 1 t basınç altında tablet makinasında basıldı. (K<sub>4</sub>). Bu tip tabletlerde kullanılan etken madde, polimer ve dağıtıcı miktarları Tablo 4 de görülmektedir.

#### 2.5. Eudragit RS 100 Kullanılarak Matriks Tabletlerinin Hazırlanması

Tabletler direkt basım yöntemine göre hazırlandı. Klorzoksazon, Eudragit RS 100 ve gerekli miktarda laktoz (1:0.05:0.2 oranında) tartılıp ağırlık sırasına göre havanda toz edilerek karıştırıldı. Bu karışımdan bir tablette 250 mg klorzoksazon



olacak şekilde 312.5 mg'lık tabletler 0.5 t basınç altında tablet makinasında basıldı. (K<sub>5</sub>). Bu tip tabletlerde kullanılan etken madde, polimer ve dağıtıcı miktarları Tablo 4 de görülmektedir.

Tablo 4: Hazırlanan Matriks Tabletlerde Kullanılan Etken Madde, Polimer ve Dağıtıcı Madde Miktarları (mg)

Tablet Tipi Oran	K1 (1:0.05:0.2)	K2 (1:0.05:0.4)	K3 (1:0.1)	K4 (1:0.1:0.2)	K5 (1:0.05:0.2)
Etken Madde	250	250	250	250	250
Eudragit RL 100	12.5	12.5	-	-	-
Eudragit S 100	-	-	25	25	-
Eudragit RS 100	-	-	-	-	12.5
Laktoz	50	100	-	50	50

### • 3. Dissolüsyon Çalışmaları

#### 3.1. Enzimsiz Suni Mide Vasatının Hazırlanması (34):

2 g Sodyum klorür bir miktar distile suda çözündürüldü. Üzerine 7 mL derişik hidroklorik asit ilave edildi ve distile suyla 1000 mL'ye tamamlandı.

#### 3.2. Enzimsiz Suni Barsak Vasatının Hazırlanması (34):

6.8 g monobazik potasyum fosfat, 250 mL distile suda çözündürüldü. 190 mL 0.2 N sodyum hidroksit ve 400 mL distile su ilave edildi. 0.2 N sodyum hidroksit çözeltisiyle pH  $7.5 \pm 0.1$ e getirildi. Distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı.

#### 3.3. Klorzoksazonun Dissolüsyon Çalışması

##### 3.3.1. Klorzoksazonun Enzimsiz Suni Mide Vasatında Yapılan Dissolüsyon Çalışması

Dissolüsyon testi USP XXII de kayıtlı olan palet metoduna uygun olarak yapıldı.  $37.5 \pm 0.5$  °C deki su banyosuna oturtulmuş dissolüsyon kabı içine 900 mL

enzimsiz suni mide vasatı konuldu. Bunun da içine 250 mg toz kloroksazon eklendi. Paslanmaz çelikten yapılmış palet 100 devir/dk hızla beherin dip kısmına  $25 \pm 2$  mm mesafeyle döndürüldü. 15 dakikalık aralıklarla 1'er ml örnek alındı ve alınan örneğin hacmine eşdeğer hacimde enzimsiz suni mide vasatı behere ilave edilerek, dissolüsyon ortamının hacmi sabit tutuldu. Alınan örnekler enzimsiz suni mide vasatı ile 10 mL'ye tamamlandı. Her zaman periyodu için üç deneme yapılarak gösterdikleri absorpsanlar spektrofotometrede 280 nm de okundu. Zamana karşı çözünen madde miktarına ait grafik çizildi.

### 3.3.2. Kloroksazonun Enzimsiz Suni Barsak Vasatında Yapılan

#### Dissolüsyon Çalışması

Dissolüsyon testi USP XXII de kayıtlı olan palet metoduna uygun olarak yapıldı.  $37.5 \pm 0.5$  °C deki su banyosuna oturtulmuş dissolüsyon kabı içine 900 mL enzimsiz suni barsak vasatı konuldu. Bunun da içine 250 mg toz kloroksazon eklendi. Paslanmaz çelikten yapılmış palet 100 devir/dk hızla beherin dip kısmına  $25 \pm 2$  mm mesafeyle döndürüldü. 15 dakikalık aralıklarla 1'er ml örnek alındı ve alınan örneğin hacmine eşdeğer hacimde enzimsiz suni barsak vasatı behere ilave edilerek, dissolüsyon ortamının hacmi sabit tutuldu. Alınan örnekler enzimsiz suni barsak vasatı ile 10 mL'ye tamamlandı. Her zaman periyodu için üç deneme yapılarak gösterdikleri absorpsanlar spektrofotometrede 287 nm de okundu. Zamana karşı çözünen madde miktarına ait grafik çizildi.

### 3.4. Ticari Tabletın Dissolüsyon Çalışması

#### 3.4.1. Ticari Tabletın Enzimsiz Suni Mide Vasatında Yapılan Dissolüsyon Çalışması

250 mg kloroksazon içeren ticari tablet, yöntem 3.3.1. de anlatıldığı gibi enzimsiz suni mide vasatında dissolüsyon çalışmalarına tabi tutuldu ve 8 saat boyunca zamana karşı açığa çıkan etken madde miktarına ait grafik çizildi.

### 3.4.2. Ticari Tabletten Enzimsiz Suni Barsak Vasatında Yapılan Dissolüsyon Çalışması

250 mg Klorzoksazon içeren ticari tablet, yöntem 3.3.2. de anlatıldığı gibi enzimsiz suni barsak vasatında dissolüsyon çalışmalarına tabi tutuldu ve 8 saat boyunca zamana karşı açığa çıkan etken madde miktarına ait grafik çizildi.

### 3.5. Hazırlanan Matriks tabletlerin Enzimsiz Suni Mide ve Barsak Vasatlarında yapılan Dissolüsyon Çalışmaları

Etken madde, farklı oranlarda Eudragit çeşidi ve farklı oranlarda laktoz kullanılarak yöntem 2' de anlatıldığı şekilde hazırlanan K1- K5 matriks tabletleri yöntem 3.3.1. ve 3.3.2. de anlatıldığı gibi enzimsiz suni mide ve barsak vasatlarında dissolüsyon çalışmalarına tabi tutuldu ve 8 saat boyunca zamana karşı açığa çıkan etken madde miktarına ait grafik çizildi.

### 3.6. Matriks Tabletlerde Yapılan Kontroller (1,6,9,10)

Aşağıdaki kontroller K1 tabletlerinde yapıldı.

#### 3.6.1. Ağırlık Sapması Kontrolü

Bu kontrol için T.F. 1974'de gösterilen yol izlendi. Hazırlanan K1 tabletlerinde ağırlık sapması tayini için 10 tablet alındı. Hassas bir şekilde tartıldı. Ortalama ağırlık bulundu. Tartım değerlerinden ağırlık sapması ve relatif sapma değerleri hesaplandı.

#### 3.6.2. Sertlik Kontrolü

Hazırlanan tabletlerde Monsanto sertlik tayin aleti kullanılarak yapıldı. 5 tablet alındı, sertlikleri ölçüldü ve bu değerlerin ortalaması bulundu.

#### 3.6.3. Çap-Yükseklik Kontrolü

10 tablette çap-yükseklik ölçümü yapıldı. Tablet yüksekliklerinin çapın dörtte biri değerine uyup uymadığı kontrol edildi.

#### 3.6.4. Döndürmeyle Kırılan Parçacık (Friabilite) Kontrolü

10 tablet tartıldı. Roche friabilitörüne kondu. Alet 4 dakika süreyle çalıştırıldı. Bu süre sonunda tabletler aletten çıkarılıp tekrar tartıldı. Aradaki kayıp saptandı.

#### 3.6.5. Dezentegrasyon Kontrolü

K<sub>1</sub> tabletlerinde ve ticari tabletlerde dağılma kontrolü USP XXII de kayıtlı dezentegrasyon apereyi ile yapıldı. İçerisinde 37°C de enzimsiz suni mide vasatı bulunan bir behere dakikada 28-32 kere aşağı-yukarı inip çıkabilen 5.5 cm çapında, alt kısmı elekli silindir biçiminde plastik tüplerden ibaret bir sistem kullanıldı. Tüplerin herbirine 1 tablet yerleştirildi ve dağılma kontrolü gerçekleştirildi.



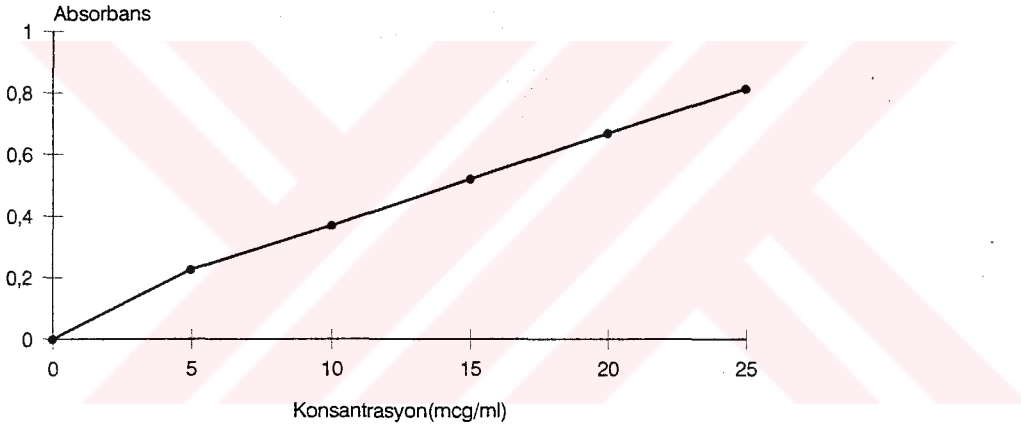
## BÖLÜM III

### BULGULAR

#### • 1. Klorzoksazonun Miktar Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular

##### 1.1. Klorzoksazonun Enzimsiz Suni Mide Vasatındaki Standart Eğrisi Çizimine Ait Bulgular

Yöntem 1.1. de belirtilen çalışma sonucu klorzoksazona ait standart eğri Şekil 5 de gösterilmiştir.



Şekil 5: Klorzoksazonun UV de 280 nm dalga boyunda çizilen enzimsiz suni mide vasatındaki standart eğrisi

*Standart Eğrinin Denklemi:*

$$y = 34.01157x - 2.645211$$

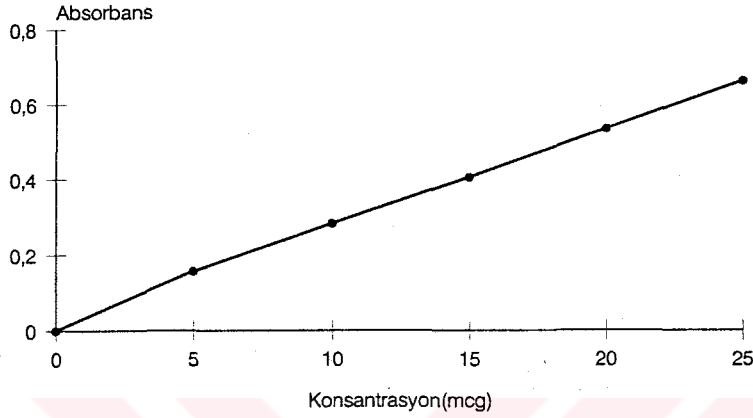
x = absorbans

y = konsantrasyonu ifade etmektedir.

Korrelasyon katsayısı = 0.99997

## 1.2. Klorzoksazonun Enzimsiz Suni Barsak Vasatındaki Standart Eğrisi Çizimine Ait Bulgular

Yöntem 1.2. de belirtilen çalışma sonucu Klorzoksazona ait standart eğri Şekil 6 da gösterilmiştir.



Şekil 6: Klorzoksazonun UV de 287 nm dalga boyunda çizilen enzimsiz suni barsak vasatındaki standart eğrisi

*Standart Eğrinin Denklemi:*

$$y = 39.71106x - 1.202118$$

x = absorbans

y = konsantrasyonu ifade etmektedir.

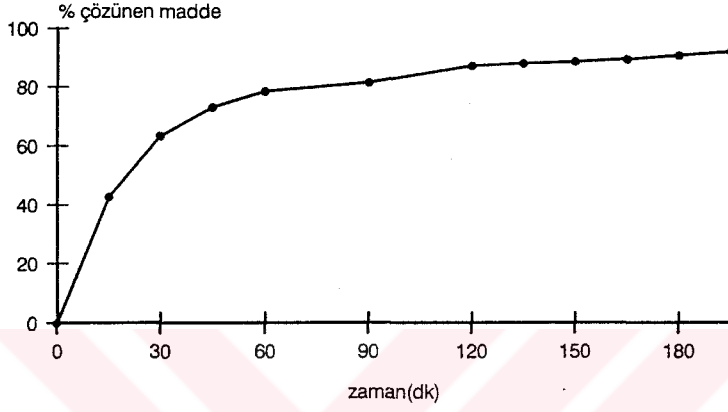
Korrelasyon katsayısı = 0.99996

## • 2. Dissolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular

### 2.1. Klorzoksazonun Dissolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular

#### 2.1.1.Klorzoksazonun Enzimsiz Suni Mide Vasatında Yapılan Dissolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular

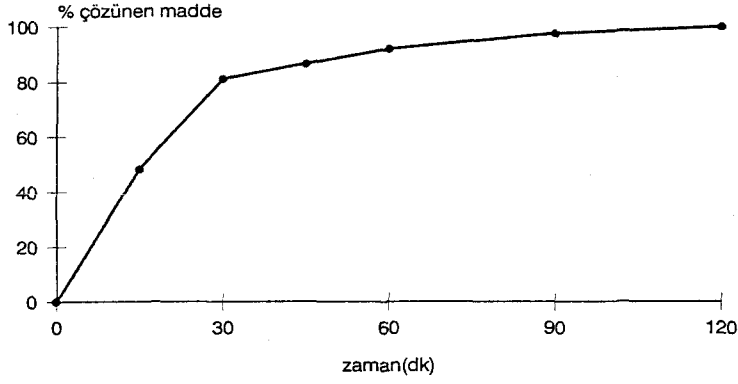
Yöntem 3.3.1. de anlatıldığı gibi çalışılmış, elde edilen bulguların yöntem 1.1. de çizimi anlatılan standart eğri yardımı ile miktar tayini yapılmıştır. Zamana karşı çözünen madde miktarına ait grafik Şekil 7 de aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 7: 250 mg toz klorzoksazonun enzimsiz suni mide vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik

#### 2.1.2. Klorzoksazonun Enzimsiz Suni Barsak Vasatında Yapılan Dissolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Yöntem 3.3.2. de anlatıldığı gibi çalışılmış, elde edilen bulguların yöntem 1.2. de çizimi anlatılan standart eğri yardımı ile miktar tayini yapılmıştır. Zamana karşı çözünen madde miktarına ait grafik Şekil 8 de aşağıda gösterilmiştir.

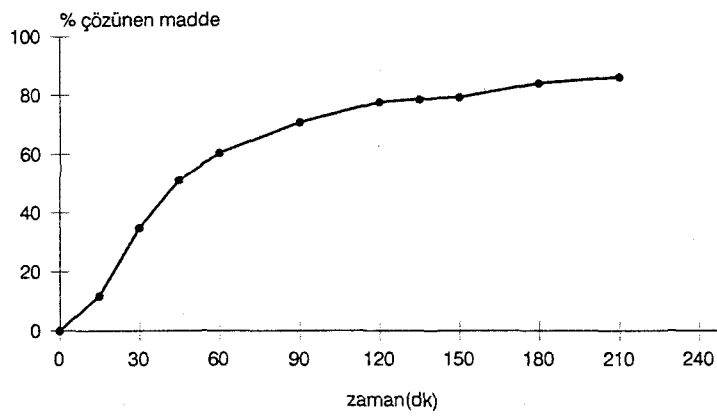


Şekil 8: 250 mg toz klorzoksazonun enzimsiz suni barsak vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik

## 2.2. Ticari Tabletın Dissolüsyon Sonuçlarına Ait Bulgular

### 2.2.1. Ticari Tabletın Enzimsiz Suni Mide Vasatında Yapılan Dissolüsyon Çalışmasına Ait Bulgular

Yöntem 3.4.1. de anlatıldığı gibi çalışılmış, elde edilen bulguların yöntem 1.1. de çizimi anlatılan standart eğri yardımı ile miktar tayini yapılmıştır. Zamana karşı çözünen madde miktarına ait grafik Şekil 9 da aşağıda gösterilmiştir.

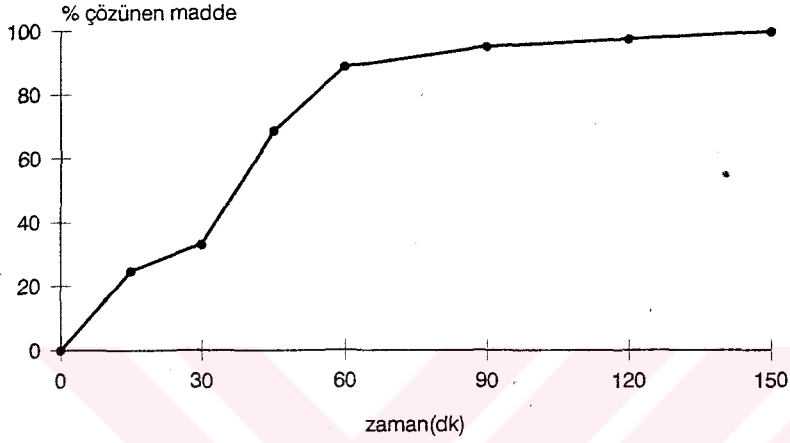


Şekil 9: Ticari Tabletın enzimsiz suni mide vasatındaki dissolüsyon çalışmalarına ait grafik



### 2.2.2. Ticari Tabletten Enzimsiz Suni Barsak Vasatında Yapılan Dissolüsyon Çalışmasına Ait Bulgular

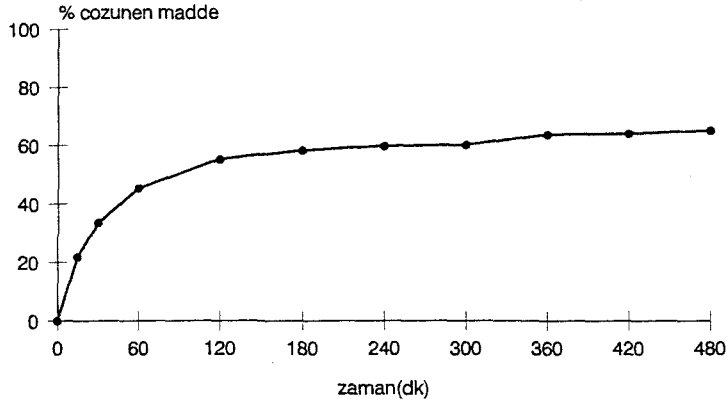
Yöntem 3.4.2. de anlatıldığı gibi çalışılmış, elde edilen bulguların yöntem 1.2. de çizimi anlatılan standart eğri yardımı ile miktar tayini yapılmıştır. Zamana karşı çözünen madde miktarına ait grafik Şekil 10 da aşağıda gösterilmiştir.



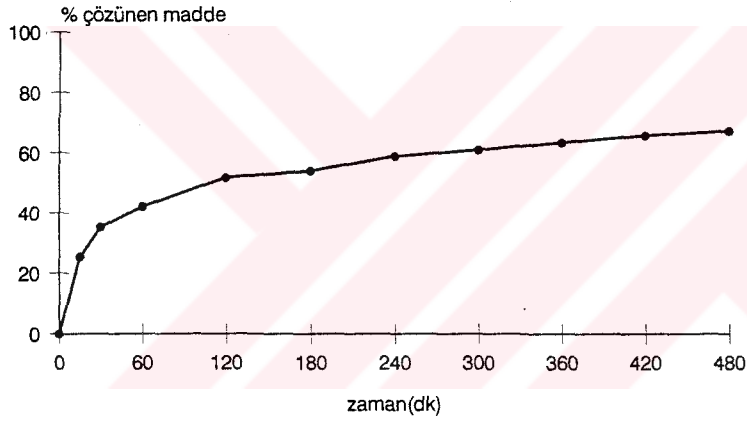
Şekil 10: Ticari tabletten enzimsiz suni barsak vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik

### 2.3. Hazırlanan Matris Tabletlerin Dissolüsyon Sonuçlarına Ait Bulgular

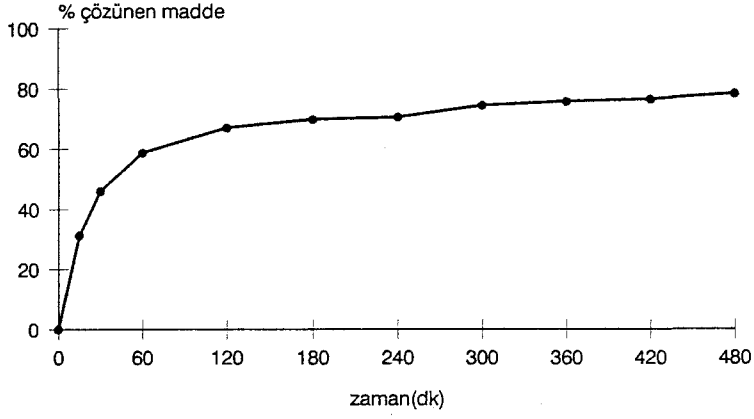
Yöntem 3.5. de anlatıldığı gibi çalışılmış, elde edilen bulguların enzimsiz suni mide vasatı için yöntem 1.1.de; enzimsiz suni barsak vasatı için yöntem 1.2. de anlatılan standart eğri yardımı ile miktar tayini yapılmıştır. Zamana karşı çözünen madde miktarlarına ait grafikler Şekil 11-12, 13-14, 15-16, 17-18, 19-20 aşağıda gösterilmiştir.



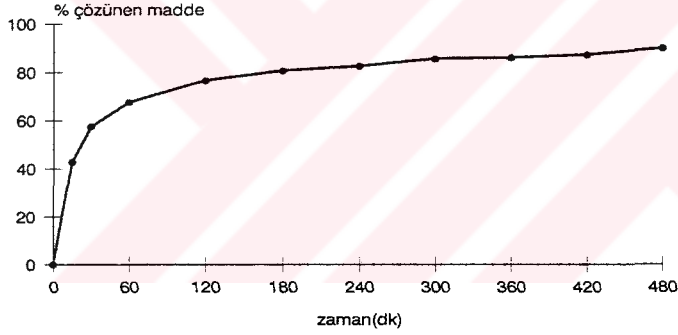
Şekil 11: 1:0.05:0.2 oranındaki etken madde: Eudragit RL 100 : laktoz ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni mide vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik



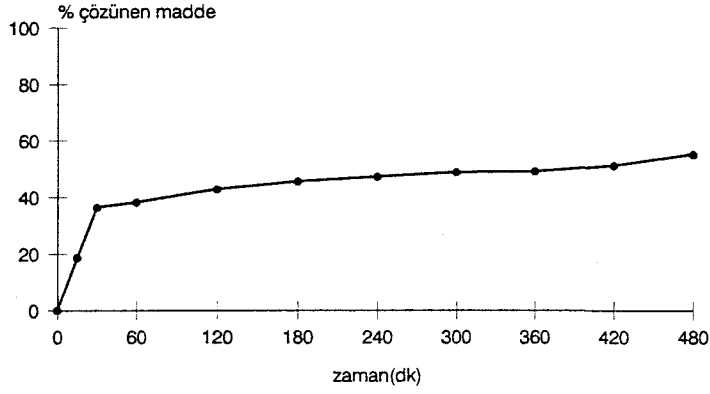
Şekil 12: 1:0.05:0.2 oranındaki etken madde: Eudragit RL 100 : laktoz ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni barsak vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik



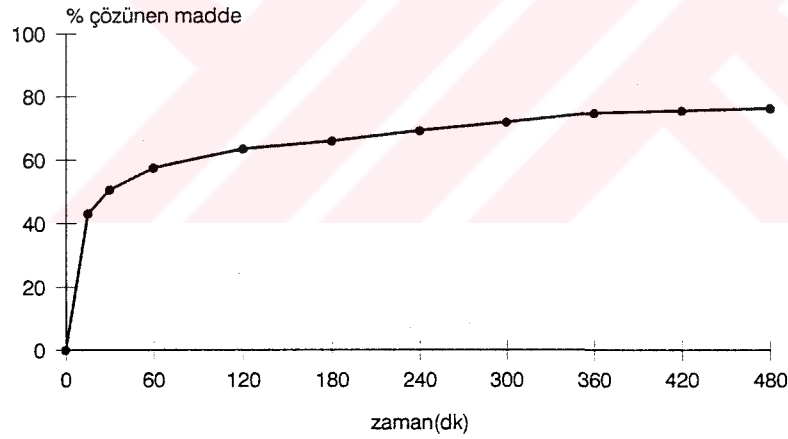
Şekil 13: 1:0.05:0.4 oranındaki etken madde: Eudragit RL 100 : laktoz ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni mide vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik



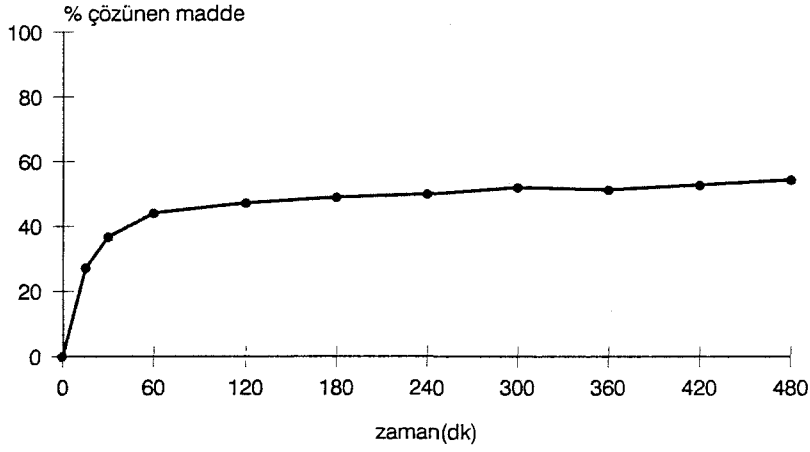
Şekil 14: 1:0.05:0.4 oranındaki etken madde: Eudragit RL 100 : laktoz ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni barsak vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik



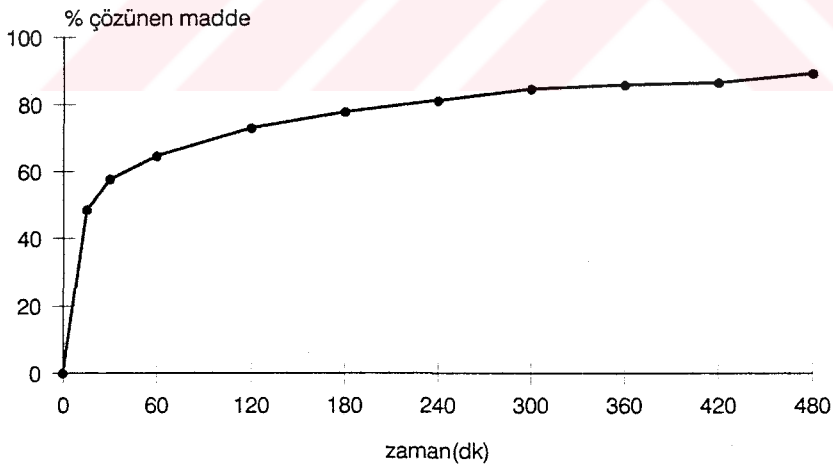
Şekil 15: 1:0.1 oranındaki etken madde: Eudragit S 100 ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni mide vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik



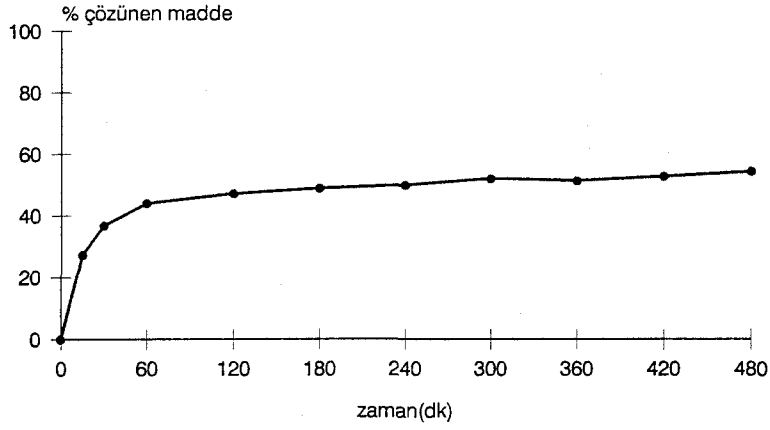
Şekil 16: 1:0.1 oranındaki etken madde: Eudragit S 100 ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni barsak vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik



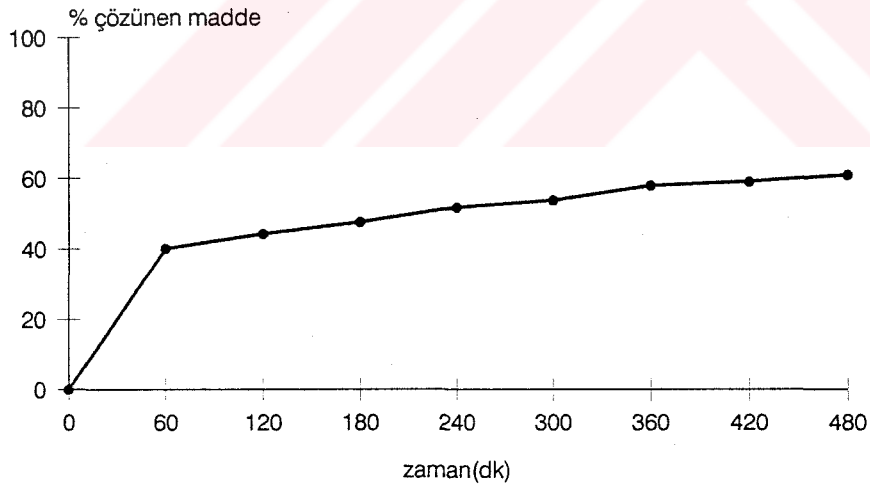
Şekil 17: 1:0.1:0.2 oranındaki etken madde: Eudragit S 100 :laktoz ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni mide vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik



Şekil 18: 1:0.1:0.2 oranındaki etken madde: Eudragit S 100 :laktoz ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni barsak vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik



Şekil 19: 1: 0.05: 0.2 oranındaki etken madde: Eudragit RS 100 : laktoz ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni mide vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik



Şekil 20: 1: 0.05: 0.2 oranındaki etken madde: Eudragit RS 100 : laktoz ile hazırlanan tabletlerin enzimsiz suni barsak vasatındaki dissolüsyon sonuçlarına ait grafik

#### 2.4. Çözünme Hızı Sonuçlarının Kinetik Değerlendirilmesine Ait Bulgular

Yapılan dissolüsyon çalışmaları sonunda en uygun çözünme hızının K1 tabletlerinde olduğu bulunmuştur. Buna ait sonuçlar Tablo 5 ve 6 da gösterilmiştir.

Tablo 5: K1 tabletlerinin enzimsiz suni mide vasatındaki dissolüsyon bulguları

Zaman(dk)	% çıkan	% kalan	çözünen (mg)	kalan(mg)
15	21.8	78.2	54.7	195
30	33.5	66.5	85	165
60	45.3	54.7	113	137
120	55.1	44.9	138	112
180	58.2	41.8	145	105
240	59.7	40.3	149	101
300	60.1	39.9	152	98
360	63.6	36.4	159	91
420	63.9	36.1	160	90
480	64.9	35.1	162	88

Tablo 6: K1 tabletlerinin enzimsiz suni barsak vasatındaki dissolüsyon bulguları

Zaman (dk)	% çıkan	% kalan	çözünen(mg)	kalan(mg)
15	25.4	74.6	63.4	187
30	35.2	64.8	88	162
60	42.1	57.9	105	145
120	51.7	48.3	129	121
180	54	46	130	120
240	58.8	41.2	147	103
300	60.9	39.1	152	98
360	63.4	36.6	158	112
420	65.7	34.3	164	86
480	67.2	32.8	167	83

Dissolüsyon sonuçları Tablo 7 ve 8 de gösterilmiştir.

Tablo 7: K1 tabletlerinin enzimsiz suni mide vasatındaki dissolüsyon sonuçları

Dissolüsyon Kinetikleri	Bulgular
(Bt) <sup>a</sup>	A= 0.3525848 B= 8.686062 x 10 <sup>-4</sup> r= 0.964 r <sup>2</sup> = 0.930
Langenbucher Kinetiği	r= 0.873 r <sup>2</sup> =0.762
1. Derece Kinetik	kr <sub>1</sub> = 8.803482 x 10 <sup>-2</sup> (saat <sup>-1</sup> ) r= 0.887 r <sup>2</sup> = 0.788
0.Derece Kinetik	kr <sub>0</sub> = 11.05613mg/saat r= 0.841 r <sup>2</sup> = 0.708
Hixon Crowell Kinetiği	r= 0.872 r <sup>2</sup> = 0.762
RRSBW Kinetiği	β= 0.3896152 r= 0.969 r <sup>2</sup> = 0.939
Q/√t Kinetiği	k= 6.491408 r= 0.922 r <sup>2</sup> = 0.851
Higuchi Denklemi	r= 0.914 r <sup>2</sup> = 0.836
Küreden Aşınma (Hopfenberg)	k= 3.869252 x 10 <sup>-4</sup> r= 0.872 r <sup>2</sup> = 0.762
Silindirden Aşınma (Hopfenberg)	k= 5.171514 x 10 <sup>-4</sup> r= 0.865 r <sup>2</sup> = 0.749
Tabakadan Aşınma (Hopfenberg)	k= 7.370755 x 10 <sup>-4</sup> r= 0.841 r <sup>2</sup> = 0.708



Tablo 8: K<sub>1</sub> tabletlerinin suni barsak vasatındaki dissolüsyon sonuçları

Dissolüsyon Kinetikleri	Bulgular
(Bt) <sup>a</sup>	A= 0.3295452 B= 6.454405x 10 <sup>-5</sup> r= 0.993 r <sup>2</sup> = 0.987
Langenbucher Kinetiği	r= 0.947 r <sup>2</sup> =0.897
1. Derece Kinetik	kr <sub>1</sub> = 9.619924 x 10 <sup>-2</sup> (saat <sup>-1</sup> ) r= 0.958 r <sup>2</sup> = 0.918
0.Derece Kinetik	kr <sub>0</sub> = 11.61917 mg/saat r= 0.920 r <sup>2</sup> = 0.848
Hixon Crowell Kinetiği	r= 0.947 r <sup>2</sup> = 0.897
RRSBW Kinetiği	β= 0.366864 r= 0.994 r <sup>2</sup> = 0.990
Q/vt Kinetiği	k= 6.472164 r= 0.974 r <sup>2</sup> = 0.949
Higuchi Denklemi	r= 0.975 r <sup>2</sup> = 0.952
Küreden Aşınma (Hopfenberg)	k= 4.17424x 10 <sup>-4</sup> r= 0.947 r <sup>2</sup> = 0.897
Silindirden Aşınma (Hopfenberg)	k= 5.543157 x 10 <sup>-4</sup> r= 0.940 r <sup>2</sup> = 0.885
Tabakadan Aşınma (Hopfenberg)	k= 7.3746112 x 10 <sup>-4</sup> r= 0.920 r <sup>2</sup> = 0.848

## 2.5. Matriks Tabletlerde Yapılan Kontrollere Ait Bulgular

### 2.5.1. Ağırlık Sapması Kontrollerine Ait Bulgular

Yöntem 3.6.1. de belirtildiği gibi çalışılmış K<sub>1</sub> tabletlerinde ağırlık sapması ve relatif sapma değerlerine ait bulgular Tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9: K<sub>1</sub> tabletlerinde ağırlık sapması ve relatif sapma

Ağırlık Sapması	$\pm 1.044$ mg
Relatif Sapma	$\pm \% 0.33$

### 2.5.2. Sertlik Kontrolüne Ait Bulgular

Yöntem 3.6.2. de belirtildiği gibi çalışılmış ortalama sertlik 0.5 kg/ monsanto olarak bulunmuştur.

### 2.5.3. Çap- Yükseklik Kontrollerine Ait Bulgular

Yöntem 3.6.3. de belirtildiği gibi çalışıldı. 10 tablet için de okunan çap(r), yükseklik, çap/yükseklik değerleri sırasıyla 1.31 cm, 0.2 cm ve 6.55 olarak bulunmuştur.

### 2.5.4. Döndürmeyle Kırılan Parçacık (Friabilite) Kontrolüne ait Bulgular

Yöntem 3.6.4. de belirtildiği gibi çalışılmıştır. Bu tabletlerin başlangıç tartımı 3.075 g dır. Bu değerde 4 dk sonunda 0.646 g azalma tespit edilmiştir.

### 2.5.5. Dezentegrasyon Kontrolüne Ait Bulgular

Yöntem 3.6.5. de belirtildiği gibi çalışılmış, deneme sonucunda suni mide vasatında K<sub>1</sub> tabletlerinin 1 saatte, ticari tabletlerin ise 2 dakikada tamamen dağıldığı tespit edilmiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

---

Klorzoksazon santral etkili kas gevşeticisi olarak kullanılan bir ilaçtır. Bu maddenin bulantı, kusma, konstipasyon ve diyare ile oluşan gastrointestinal sistemi rahatsızlıkları ve gastrointestinal kanama yaptığı bilinmektedir.

Denetimli salım yapan preparat yapımının başlıca amaçlarının etken maddenin kontrollü ve geç salıverilmesini sağlamak ve ilacın gastrointestinal sistemde neden olduğu yan etkileri azaltmak olduğu göz önünde bulundurularak, klorzoksazonun matriks tabletleri hazırlandı. Etken madde, farklı oranlarda Eudragit çeşitleri ve gerektiğinde farklı oranlarda laktoz kullanılarak beş tip matriks tablet hazırlandı. Daha sonra bunların dissolüsyonları USP XXII de kayıtlı döner palet metoduna uygun olarak enzimsiz suni mide ve barsak vasatlarında gerçekleştirildi.

Etken maddenin yapılan dissolüsyonu sonucunda enzimsiz suni mide vasatında 1 saatte yaklaşık % 80'ninin, 3 saat 15 dakikada da tamamına yakınının çözüldüğü görüldü. Enzimsiz suni barsak vasatında yapılan çalışmada ise; 30 dakikada yaklaşık % 80'ninin, 2 saatte de tamamına yakınının çözüldüğü görüldü. Dolayısıyla etken maddenin alkali vasatta asit vasata göre daha fazla çözüldüğü söylenebilir. Literatürdeki bulgular bununla uygunluk göstermektedir (22,26). Ticari tablet ile yapılan dissolüsyon çalışmalarında ise, enzimsiz mide vasatında 1 saatte yaklaşık % 60'ı çözülmüş olup, 3.5 saatte yaklaşık % 86'sı çözülmüştür. Enzimsiz suni barsak vasatında ise 2.5 saatte tabletin tamamı çözülmüştür. Bu durum etken maddenin alkali ortamda daha çok çözünmesiyle de paralellik göstermiştir.

Hazırlanan matriks tabletlere gelince, beş çeşit hazırlanan tabletlerde 250' şer mg etken madde (klorzoksazon) kullanılmış olup, K<sub>1</sub> tabletinde 12.5 mg Eudragit RL 100 + 50 mg laktoz ve K<sub>2</sub> tabletinde 12.5 mg Eudragit RL 100 + 100 mg laktoz kullanılmıştır. Bu tabletlerle ilgili dissolüsyon çalışmalarında enzimsiz suni mide vasatında K<sub>1</sub> tabletleri 1 saatte yaklaşık % 45' ini, K<sub>2</sub> de yaklaşık % 58' ini verirken,

enzimsiz suni barsak vasatında K<sub>1</sub> tabletleri 1 saatte yaklaşık % 42'sini, K<sub>2</sub> tabletleri de yaklaşık % 67'sini vermektedir.

8 saatte ise K<sub>1</sub> tabletleri enzimsiz suni mide vasatında yaklaşık % 64' ünü, K<sub>2</sub> tabletleri ise yaklaşık %78'ini vermektedir. Bu durumda bu tabletlerde de alkali ortamda çözünürlük asit ortama göre daha fazla olmuş, laktozun artmasıyla da çözünürlük artmıştır.

K<sub>3</sub> ve K<sub>4</sub> tabletlerinde 25'er mg Eudragit S 100 kullanılmış, bunun yanında K<sub>4</sub> tabletlerine 50 mg laktoz ilave edilmiştir. K<sub>3</sub> ve K<sub>4</sub> tabletlerinde enzimsiz suni mide vasatındaki çözünürlük dissolüsyon sonuçlarında çok düşük çıkmıştır. Çünkü kullanılan Eudragit S 100 mide vasatına dayanıklı kaplama yapmaktadır (21). Dolayısıyla sonuç normal karşılanmıştır. Bu iki tabletin enzimsiz suni barsak vasatındaki çözünürlükleri etken maddenin çözünürlüğüne uygun olarak 8 saatte yaklaşık % 80 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla ilave edilen laktozun herhangi bir çözünürlük artırıcı etkisi tespit edilememiştir. K<sub>5</sub> tabletinde ise 12.5 mg Eudragit RS 100 kullanılmış ve 50 mg da laktoz ilave edilmiştir. Eudragit RS 100 zaten güç geçirgen bir polimer olduğu için laktozsuz deneme yapılmamıştır. Bu tabletle ilgili dissolüsyon çalışmalarında enzimsiz suni mide vasatında K<sub>3</sub> ve K<sub>4</sub> tabletlerine benzer şekilde az çözünme elde edilmiş ayrıca polimerin özelliğine bağlı olarak tablette laktoz olmasına rağmen 8 saatte enzimsiz suni barsak vasatında ancak % 60.9' unu vermiştir. Bu oran diğerlerinden oldukça düşüktür.

Yapılan bu çalışmaların sonucunda K<sub>1</sub> tipi matriks tabletleri enzimsiz mide ve barsak ortamlarına dayanıklı olmalarının yanında 8 saatin sonunda % 70 civarında etken madde verdiklerinden dolayı en ideal matriks tablet olarak seçilmiştir.

Bu tabletlerin kullanılması ile etken maddenin gastrointestinal kanalda sebep olan yan etkileri azaltmasının yanında uygun bir uzayan etki sağlayabileceği düşünülmüştür.

İdeal olarak seçilen K<sub>1</sub> tabletlerinin enzimsiz suni mide ve barsak vasatlarındaki dissolüsyon sonuçları en ideal kinetik modelin bulunması için araştırıldı ve hem enzimsiz suni mide hem de barsak vasatları için RRSBW kinetik modeli uygun olarak bulundu. Dolayısıyla bu kinetik modele uygun olarak tabletin mide ve barsak vasatındaki takribi çözünürlüğü takip edilebilecektir.

Son olarak ideal olarak bulunan tabletlerin özelliklerinin kullanım kolaylığı açısından standartlara uygun olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçta USP XXII ve TF

1974 esas alınarak tablet ağırlık sapması, sertlik, çap-yükseklik, friabilite ve dezintegrasyon kontrolleri yapılmıştır. Ağırlık sapması  $\pm 1.044$  mg olarak bulunmuştur. Bu oran farmakope istekleri sınırları içerisinde. Sertlik kontrolünde tabletler 0.5 Monsanto dayanıklılıkta bulunmuştur. Bu, tabletimizin normalden daha az dayanıklı olduğunu göstermektedir. Bu duruma tabletimizin çap/yükseklik oranının 6.5 olmasının etkisi olduğu açıktır. Çünkü normalden ince olan tabletlerin dayanıklılığı daha az olacaktır. Zaten friabilite neticelerinin de yüksek çıkmasının nedeni tabletin ince olmasıyla açıklanabilir. Dezintegrasyon kontrolleri hem hazırladığımız K<sub>1</sub> matriks tabletlerinde hem de ticari tabletler üzerinde yapılmıştır. Enzimsiz suni mide vasatında ticari tabletler 2 dakika içinde, K<sub>1</sub> tabletleri ise yaklaşık 1 saatte dağılmışlardır. Bu da matriks tabletler ile normal tabletler arasındaki dezintegrasyon farkını açıkça belli etmektedir.



## Ö Z E T

---

Santral kas gevşeticisi olarak kullanılan klorzoksazon, benzoksazol türevlerinden olan bir ilaçtır. Literatürde bu maddenin uzayan etkili preparatlarının hazırlanmadığını gördüğümüz için çalışmalarımız bu yönde sürdürüldü ve klorzoksazonun matriks tableti hazırlandı.

Direkt basım yöntemiyle üretilen matriks tabletler değişik ilaç: polimer: (laktoz) oranlarıyla hazırlanmış ve değişik tipteki Eudragitler kullanılmıştır (Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, Eudragit S 100).

Bu tabletlerin dissolüsyon çalışmaları enzimsiz suni mide ve barsak vasatlarında USP XXII de kayıtlı palet metoduna uygun olarak yapıldı. En ideal salıverilmenin 1:0.05:0.2 oranındaki etken madde: Eudragit RL 100: laktoz ile hazırlanan (K<sub>1</sub>) matriks tabletlerinden olduğu bulundu.

Elde edilen dissolüsyon sonuçları sıfırıncı ve birinci derece kinetiklere, (Bt)<sup>a</sup>, RRSBW, Hixon Crowell, Higuchi, Q/ $\sqrt{t}$  ve Langenbucher eşitliklerine uygulanarak, ilacın salıverilmesinde en uygun kinetik model r<sup>2</sup> metoduna göre enzimsiz suni mide ve barsak vasatlarında RRSBW olarak bulundu. Etken maddenin % 63.2 sinin verilmesi için geçen süre mide vasatında 325 dakika, barsak vasatında ise 340 dakika olarak saptandı.

Ayrıca ideal olarak seçtiğimiz K<sub>1</sub> matriks tabletlerinde tablet kontrolleri yapılmıştır.

1974 esas alınarak tablet ağırlık sapması, sertlik, çap-yükseklik, friabilite ve dezentegrasyon kontrolleri yapılmıştır. Ağırlık sapması  $\pm 1.044$  mg olarak bulunmuştur. Bu oran farmakope istekleri sınırları içerisinde. Sertlik kontrolünde tabletler 0.5 Monsanto dayanıklılıkta bulunmuştur. Bu, tabletimizin normalden daha az dayanıklı olduğunu göstermektedir. Bu duruma tabletimizin çap/yükseklik oranının 6.5 olmasının etkisi olduğu açıktır. Çünkü normalden ince olan tabletlerin dayanıklılığı daha az olacaktır. Zaten friabilite neticelerinin de yüksek çıkmasının nedeni tabletin ince olmasıyla açıklanabilir. dezentegrasyon kontrolleri hem hazırladığımız K1 matriks tabletlerinde hem de ticari tabletler üzerinde yapılmıştır. Enzimsiz suni mide vasatında ticari tabletler 2 dakika içinde, K1 tabletleri ise yaklaşık 1 saatte dağılmışlardır. Bu da matriks tabletler ile normal tabletler arasındaki dezentegrasyon farkını açıkça belli etmektedir.



## S U M M A R Y

---

Chlorzoxazone is one of the derivatives of benzoxazole which is used as a central muscle relaxant. In the literature survey, no preparation of sustained release dosage form of this substance is found. For this reason, the study was continued in this direction and the matrix form of chlorzoxazone was prepared.

The matrix tablets produced according to the direct compression method were prepared by different drug: polymer:(lactose) ratios and different types of Eudragits were used (Eudragit RL 100, Eudragit RS 100 and Eudragit S100).

The dissolution of these tablets were studied in simulated gastric and intestinal media without enzyme by using the USPXXII Paddle Method. The best dissolution results were obtained from the matrix tablets ( $K_1$ ) prepared with drug: Eudragit RL 100: lactose of 1:0.05:0.2 ratio.

The dissolution test results were applied to the zero order, first order kinetics,  $(Bt)^a$ , RRSBW, Hixon Crowell, Higuchi,  $Q/\sqrt{t}$  and Langenbucher equations. It was found that RRSBW model was the best method both for the simulated gastric and intestinal media without enzyme. According to this method for the simulated gastric medium it takes 325 minutes and for the simulated intestinal medium it takes 340 minutes for the release of % 63.2 of the drug.

Also tablet controls were done on the ideal matrix tablets ( $K_1$ ).



## KAYNAKLAR

---

1. Ağabeyoğlu, İ., Doğanay,T., Çelebi,N.,Acartürk, F. ve diğerleri, "Farmasötik Teknoloji Laboratuvar El Kitabı", 2. Baskı,1990.
2. Alache,J.M., Besner, J.G., Buri,P., Leblanc,P.P., Lesne,M. ve Arkadaşları, Çevirenler, Kayalı, A.,Tuğlular, İ.,"Biyofarmasi ve Farmakokinetik"1990.
3. Çapan, Y.," Süreki Salım Sağlayan Tabletlerin Özellikleri ve Değerlendirilmesi", FABAD, Farmasötik Bilimler Der.,18,1993,27-39.
4. Cilag AG, Certificate of Analysis Chlorzoxazone, Batch 95P9256,1995.
5. Clarke, E.G.C.," Isolation and Identification of Drugs ",Vol.1, London, The Pharmaceutical Press, 1975.
6. Geçgil, Ş., Farmasötik Teknolojiye Başlangıç, 1991.
7. Goodhart, F.W., McCoy, R.H.,Ninger, F.C."Release of a Water Soluable Drug From a Wax Matrix Timed-Release Tablet", J.Pharm.,Sci.,63, 1974,1748-1751.
8. Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B., Peppas, A. N. , "Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler", Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No:469/5, İstanbul,1989.
9. Güven, K.C.," İlaç Endüstrisi Teknolojisi, Volüm II, Katı Preparatlar",1979.
- 10.Güven, K.C., "Tıbbi ve Kozmetik Formüleri", 1988.
- 11.Higuchi, T., "Mechanism of Sustained-Action Medication", J.Pharm.Sci.,52, 1963,1145-1149.
- 12.Higuchi,T., "Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs In Suspension",J.Pharm.Sci., 50,1961, 874-875.
- 13.Huber,H.E., Dale, L.B.,Christenson, G.L., "Utilization of Hydrophobic Gums for The Control of Drug Release From Tablet Formulation. I.Disintegration and Dissolution Behavior", J. Pharm. Sci.,55,1966,974-976.
- 14.Kayaalp, O.S., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2,1985.
- 15.Kaynar, N.,"Matriks Tipi Preparatlardan Salıverilme Kinetiği Üzerinde Araştırmalar", Ankara Üniv., Sağlık Bilimleri Enstitüsü,1984.
- 16.Lapidus, H., Lordi, N.G.,"Drug Release From Compressed Hidrophilic Matrices",J.Pharm.Sci, 57, 1968,1292-1301.

17. Lapidus, H., Lordi, N.G., "Some Factors Affecting The Release of Water Soluble Drug from a Compressed Hydrophilic Matrix", *J.Pharm. Sci*, 55, 1960,840-843.
18. Lazarus, J., Pagliery, M., Lachman, L., "Factors Influencing the Release of a Drug From a Prolonged Action Matrix". *J.Pharm., Sci.*, 53, 1964,798-802.
19. Lee, V.H., Robinson, J.R., "Drug Properties Influencing The Design of Sustained or Controlled Release Drug Delivery Systems", Robinson, J.R., *Sustained and Controlled Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, 1978, 71-106.
20. Lee, V.H., Robinson, J.R., "Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications", Second Ed., 1987.
21. Lehmann, K., "Pharmaceutical Course In Laquer Coating", Röhm Pharma Polymers GmbH, 1989.
22. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 29<sup>th</sup> Ed., London, The Pharmaceutical Press, 1989.
23. National Formulary 14th Ed., Mack Printing Co., Easton., 1975,985-986.
24. Nürnberg, E., Rettig, E., " On The Characterization of Hydrocolloidal Slow-Release Tablets Illustrated For The Example Danaden<sup>®</sup> Retard Tablets", *Pharm. Ind.*, 17, 1974, 26-31.
25. Razzak, A., The Application of The Eudragit System In Sustained Release Formulation, Uluslararası 5. Farmasötik Teknoloji Simpozyumu, Ankara, 10-13 Eylül, 1990.
26. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Pennsylvania, Mack Publishing Com., 1990.
27. Ritschel, W.A., "Peroral Solid Dosage Forms With Prolonged Action", Arien, E.J., *Drug Design*, Vol. IV., Academic Press, New York- London, 1973, 37-71.
28. Ritschel, W.A., "Peroral Solid Dosage Forms With Prolonged Action", *Pharm.Int.*, 3, 1971, 18-33.
29. Robinson, M., "Sustained Action Dosage Forms", Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1976, 439-466.
30. Röhm Pharma Polymers Brochure, Eudragit Acrylic Polymers for Controlled Release, The Complete Range.

- 31.Röhm Pharma Polymers Standarts Sheet, Specifications and Test Methods for Eudragit RL PO, Eudragit RS PO.
- 32.Said, S.,Al-Shora, H., "Sustained Release From Inert Matrices I. Effect of Microcrystalline Cellulose on Aminophylline and Theopylline Release", Int.J.Pharm.,6,1980,11-18.
- 33.The Merck Index,11<sup>th</sup> Ed., U.S.A.,Merck & Co. Inc.,1989.
- 34.The United States Pharmacopeia XXII, (USP XXII-NFXVII), United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, 1990.
- 35.Yücesoy, C., "Parasetamol ve Klorzoksazonun İkinci Türev UV-Spektrofotometrisi İle Miktar Tayini ", FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi, 15,1990,175-182.



## Ö Z G E Ç M İ Ş

---

1970 yılında Bandırma'da doğdum. İlk öğrenimimi Onyedieylül İlkokulu'nda, orta öğrenimimi İzmir Özel Türk Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1994 yılında E.Ü. Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum 1995 yılında aynı fakültenin Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında yüksek lisansımı yapmaktayım. Bekarım.