

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

49792

**JELATİN VE DİĞER DEĞİŞİK POLİMERLERLE
HAZIRLANAN MATRİKS TABLETLER
ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

Bilim Uzmanı Eczacı : H. Yeşim KARASULU

Danışman Öğretim Üyesi : Prof. Dr. Gökhan ERTAN

49792

T.C. YÜKSEK
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR-1996

İÇİNDEKİLER

	<i>sayfa no</i>
ÖNSÖZ	
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. TEORİK BÖLÜM	2
1.1. Denetimli Salım Sağlayan Sistemler	2
1.1.1. Denetimli Salım Yapan Sistemlerin Sınıflandırılması	3
I. <u>Sürekli salım sağlayan sistemler (Sustained Release, SR):</u>	4
I.1. <u>Geciktirilmiş Salım Sağlayan Sistemler (Retard Action=Delayed Action):</u>	4
I.2. <u>Yinelenen Salım Sağlayan Sistemler (Repeat Action) :</u>	5
I.3. <u>Uzatılmış Salım Sağlayan Sistemler (Prolonged Release) :</u>	5
II. <u>Kontrollü Salım Yapan Sistemler (Controlled release, CR):</u>	6
II.1. <u>Bölgeye özel salım yapan sistemler (Site -Specific system) :</u>	6
II.2. <u>Reseptöre salım yapan sistemler (Receptor release) :</u>	6
1.1.2. Denetimli Salım Yapan Sistemlerin Üstünlükleri ve Sakıncaları	7
1.1.3. Serbestleşme Mekanizmasına Göre Oral Denetimli Salım Sağlayan Sistemler	8
1.1.4. Denetimli salım Sağlayan Oral Dozaj Şekillerinin Hazırlanması	8
1.1.4.1. Matriks Tipi Tabletler	9
1.2. Denetimli İlaç Salımında Kullanılan Bazı Polimerler	10
1.2.1. Jelatin	12
1.2.2. Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC)	13
1.3. Oral Kullanılan Denetimli Salım Sağlayan Tabletlerin Kontrollü	15
1.3.1. İn Vitro Kontroller	15
1.3.1.1. Salım Hızı kontrollü	16
1.3.2. İn Vivo Kontroller	17
1.3.2.1. Kan Verileri	17
1.3.2.2. İdrar Verileri	17
1.4. Salım Hızı	17
1.5. Hidrojel Matrikslerden İlaç Salım Kinetikleri	21
1.6. Matriks Tabletlerde İlaç Salımı Üzerine Şekil Faktörünün Etkisi	29
1.7. Sürekli Etkili Preparatlarda Doz Tasarımı	34
1.7.1. Sürdürme Dozundan Etken Maddeyi Sıfırıncı Derece Kinetikle Veren Sistemler	35
1.7.2. Sürdürme Dozundan Etken Maddeyi Birinci Derece Kinetikle Veren Sistemler	36

1.7.3. Doz Tasarımı Hesabı Yapmak İçin Gerekli Farmakokinetik Parametreler	37
1.8. Seçilen Model Maddeler Hakkında Genel Bilgiler	38
1.8.1. Nitrofurantoin (Ntf)	38
1.8.2. Propantelin Bromür (PrBr)	40
1.8.3. Teofilin	41
1.9. İstatistik	45
1.9.1. Korelasyon ve Regresyon Analizi	45
1.9.2. Varyans ve Varyans Analizi	46
2. DENEYSEL BÖLÜM	49
2.1. Çalışmanın genel planı	49
2.2. Materyal ve Yöntem	50
2.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler	50
2.2.2. Kullanılan Aletler	51
2.3. Yöntem	52
2.3.1. İn vitro Çalışmalar	52
2.3.1.1. Jelatinle Hazırlanan Yarı Katı Matriks Tabletlerin Kimyasal ve Fizikokimyasal İncelemeleri	52
2.3.1.1. A. Nitrofurantoinin Standardizasyonu	52
2.3.1.1. A.1. Ultraviyole Spektrumu	52
2.3.1.1. A.2. İnfrared Spektrumu	52
2.3.1.1. A.3. Erime Derecesi Tayini	52
2.3.1.1. A.4. Partikül Büyüklüğü Tayini	52
2.3.1.1. A.5. Akışkanlık Tayini	52
2.3.1.1. A.6. Küme Dansitesini Tayini ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi	52
2.3.1.1. A.7. İnce Tabaka Kromatografisi	53
2.3.1.1. A.8. Nitrofurantoinin Miktar Tayini	53
2.3.1.1. B. Propantelin Bromürün Standardizasyonu	53
2.3.1.1. B.1. Ultraviyole Spektrumu	53
2.3.1.1. B.2. İnfrared Spektrumu	53
2.3.1.1. B.3. Erime Derecesi Tayini	53
2.3.1.1. B.4. Partikül Büyüklüğü Tayini	53
2.3.1.1. B.5. Akışkanlık Tayini	53
2.3.1.1. B.6. Küme Dansitesini Tayini ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi	53
2.3.1.1. B.7. İnce Tabaka Kromatografisi	53
2.3.1.1. B.8. Propantelin Bromürün Miktar Tayini	53

	<i>sayfa no</i>
2.3.1.2. HPMC ile Hazırlanan Matriks Tabletlerin Fizikokimyasal İncelemeleri	53
2.3.1.2.A. <i>Teofilin Standardizasyonu</i>	54
2.3.1.2.A.1. <i>Ultraviyole Spektrumu</i>	54
2.3.1.2.A.2. <i>İnfrared Spektrumu</i>	54
2.3.1.2.A.3. <i>Erime Derecesi Tayini</i>	54
2.3.1.2.A.4. <i>Partikül Büyüklüğü Tayini</i>	54
2.3.1.2.A.5. <i>Akışkanlık Tayini</i>	54
2.3.1.2.A.6. <i>Küme Dansitesini Tayini ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi</i>	54
2.3.1.2.A.7. <i>İnce Tabaka Kromatografisi</i>	54
2.3.1.2.A.8. <i>Teofilin Miktar Tayini</i>	54
2.3.1.3. Polimer Seçimi	54
2.3.1.3.1. Polimerlerde Yapılan Kontroller	55
2.3.1.3.1.A. <i>Partikül Büyüklüğü Tayini</i>	55
2.3.1.3.1.B. <i>Viskozite Tayini</i>	55
2.3.1.3.1.C. <i>Akışkanlık Tayini</i>	55
2.3.1.3.1.D. <i>Küme Dansitesini Tayini ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi</i>	55
2.3.1.4. Salım Hızı Çalışmalarının Yapılacağı Ortamların Tespiti ve Hazırlanması	55
2.3.1.4.A. <i>Fosfat Tamponunun Hazırlanması</i>	56
2.3.1.4.B. <i>Asetat Tamponunun Hazırlanması</i>	56
2.3.1.4.C. <i>Yapay Mide Sıvısının Hazırlanması</i>	56
2.3.1.4.D. <i>Yapay Bağırsak Sıvısının Hazırlanması</i>	56
2.3.1.4.E. <i>Farklı pH larda Çözünme Ortamı Hazırlaması</i>	57
2.3.1.4.1. <i>Teofilin İçin Hedef Profilin Belirlenmesi</i>	57
2.3.1.5. U.V. ile Miktar Tayini İçin Kalibrasyon Eğrisi Çizimleri	58
2.3.1.6. Çok Etkenli Deney Çalışmaları	58
2.3.1.6.1. Jelatinle Hazırlanan Yarıkatı Matriks Tabletlerde Değişkenlik Düzeyinin Tespiti	59
2.3.1.6.2. HPMC' la Hazırlanan Matriks Tabletlerde Değişkenlik Düzeyinin Tespiti	59
2.3.1.7. Hidrojel Matriks Tabletlerin Hazırlanması	61
2.3.1.7.1. <i>Jelatinle Hazırlanan Yarı Katı Matriks Tabletlerin Hazırlanması</i>	61
2.3.1.7.2. <i>HPMC ile Hazırlanan Matriks Tabletlerin Hazırlanması</i>	62
2.3.1.8. Hidrojel Matriks Tabletlerin Basımı	63
2.3.1.9. Hazırlanan Hidrojel Matriks Tabletlerin ve Teofilinin Ticari Preparatlarının Kontrolü	64

	<i>sayfa no</i>
2.3.1.9.1. Salım hızı Çalışmaları	64
2.3.1.9.2. Çap ve Kalınlık	65
2.3.1.9.3. Sertlik	65
2.3.1.9.4. Ağırlık Sapması	65
2.3.1.9.5. Etken Madde Miktar Tayini	65
2.3.1.9.6. Dağılma Süresi Tayini	66
2.3.1.9.7. Hazırlanan Matriks Tabletlerde İçerik Homojenliği Tayini	66
2.3.1.9.8. Termal Analiz	66
2.3.2. Salım Mekanizması Analizi	67
2.3.3. Higuchi Hız Sabiti Kullanılarak İdeal Geometrik Şeklin Tespit Yöntemi	68
2.3.4. "n" Değerinin Hesaplanması	68
2.3.5. Hazırlanan Hidrojel Tabletlerin Fotograf Çekimleri	68
3. BULGULAR	69
3.1. Etken Maddelerin Özelliklerinin Tayini	69
3.1.1. Nitrofurantoinin Standardizasyonuna Ait Bulgular	69
3.1.1.1. Ultraviyole Spektrumu	69
3.1.1.2. IR Spektrumu	69
3.1.1.3. Erime Derecesi	70
3.1.1.4. Partikül Büyüklüğü	70
3.1.1.5. Akışkanlık Hızı ve Yığın Açısı	71
3.1.1.6. Küme Dansitesi ve Konsolidasyon Özellikleri	72
3.1.1.7. İnce Tabaka Kromatografisi	72
3.1.2. Propantelin Bromür Standardizasyonuna Ait Bulgular	72
3.1.2.1. Ultraviyole Spektrumu	72
3.1.2.2. IR Spektrumu	73
3.1.2.3. Erime Derecesi	73
3.1.2.4. Partikül Büyüklüğü	74
3.1.2.5. Akışkanlık Hızı ve Yığın Açısı	74
3.1.2.6. Küme Dansitesi ve Konsolidasyon Özellikleri	75
3.1.2.7. İnce Tabaka Kromatografisi	75
3.1.3. Teofilinin Standardizasyonuna Ait Bulgular	75
3.1.3.1. Ultraviyole Spektrumu	75
3.1.3.2. IR Spektrumu	76
3.1.3.3. Erime Derecesi	77
3.1.3.4. Partikül Büyüklüğü	78
3.1.3.5. Akışkanlık Hızı ve Yığın Açısı	79
3.1.3.6. Küme Dansitesi ve Konsolidasyon Özellikleri	79

	<i>sayfa no</i>
3.1.3.7.İnce Tabaka Kromatografisi	79
3.2. Polimerlerde Yapılan Kontrollere ait Bulgular	79
3.2.1. Partikül Büyüklüğü	79
3.2.2. Viskozite	82
3.2.3. Akışkanlık Hızı ve Yığın Açısı	82
3.2.4. Küme Dansitesi ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi	82
3.3. Teofilin Hedef Profilinin Çizimi	83
3.4. Etken Maddelerin UV Spektroskopisi ile Miktar Tayini için Kalibrasyon Eğrileri	83
3.5. Hazırlanan Hidrojel Matriks Tabletlerin ve Teofilinin Ticari Preparatlarının Kontrol Bulguları	85
3.5.1. Salım Hızı Bulguları	85
3.5.1.1. Jelatinle Hazırlanan Yarı Katı Matriks Tabletlerin Salım Hızı Bulguları	85
3.5.1.2. HPMC Kullanılarak Hazırlanan Matriks Tabletlerde Salım Hızı Bulguları	87
3.5.1.3. Teofilinin Ticari Preparatlarının Salım Hızı Bulguları	96
3.5.2. Fiziksel Parametre Bulguları	97
3.5.3. Hazırlanan Hidrojel Matriks Tabletlerde İçerik Homojenliği Tayin Bulguları	100
3.5.4. Termal Analiz Bulguları	100
3.6. HPMC E ₅₀ ile Hazırlanan Hidrojel Matriks Tabletlerde Yüzey Alan, Hacim, Dansite Bulguları	105
3.7. Salım Mekanizmasının Analiz Bulguları	105
3.8. Higuchi Hız Sabiti Kullanılarak İdeal Geometrik Şeklin Tespiti	116
3.9. Varyans Analizi Bulguları	116
3.10. "n" Değerleri	118
3.11. Çok Etkenli Regresyon Denklemi	119
3.12. Hidrojel Tabletlerin Fotoğrafları	120
4. TARTIŞMA SONUÇ	129
ÖZET	139
SUMMARY	140
YAYIN LİSTESİ	141
ÖZGEÇMİŞ	160

ÖNSÖZ

Çalışmam sırasında bilgi ve fikirlerinden her zaman yararlandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gökhan ERTAN' a sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı' nda, E.Ü. Araştırma Fon Saymanlığının katkılarıyla yapılmıştır. Bana bu olanağı sağlayan, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Tamer GÜNERİ' ye teşekkürü bir borç bilirim.

Araştırmamda kullanılan nitrofurantoin, propantelin bromür, teofilin ve hidrokispropilmetilselüloz' u sağlayan, Biyofarma, Doğu, Akdeniz ve Mustafa Nevzat İlaç Sanayi' ne teşekkür ederim.

DSC termogramlarının alınması ve irdelenmesinde büyük yardımlarını gördüğüm E.Ü. Kimya Mühendisliği Öğretim Üyesi Prof. Dr. Devrim BALKÖSE' ye ve Kimyager Serpil TAŞKIRAN' a teşekkür ederim.

Biyoistatistik verilerin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Uzm. Timur KÖSE' ye ve bilgisayarla ilgili sorularımı cevaplayan Uzm. Ecz. Mehmet Ali EGE' ye teşekkür ederim.

Fotoğraf çekimlerinde yardımcı olan E.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Elemanı Dr. Cenk CURA' ya ve Yard. Doç. Dr. Hüseyin TEZEL' e teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin her safhasında yaşantılarından fedakarlık ederek bana destek olan Eşim Yard. Doç Dr. Ercüment KARASULU' ya ve aileme, özellikle de kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ ve AMAÇ

Klasik dozaj şekilleri kullanılarak ilaçlardan sağlanan tedavinin bazı hallerde yetersiz kalması ve bu tip ilaçlarla tedavide amaca yönelik değişiklikler yapılamaması, araştırmacılara yeni bazı farmasötik ilaç şekillerinin geliştirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Bu amaçla geliştirilen yeni farmasötik şekillerden, uzayan etkili tabletler, üzerinde en fazla ilgi toplayanlardan biridir. Bu tip farmasötik şekillerden ilaç serbestleşmesinin hangi faktörlere bağlı olduğuna dair çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bunlar arasında ilaçta geometrik şeklin, etken maddenin salımını nasıl etkileyeceği ile ilgili olarak bilim adamları uzun yıllardan beri çalışmalar yapmaktadırlar ve bu amaçla değişik geometrik şekillerden ilaç salımını inceleyen birçok araştırma yapmışlardır. Bu araştırmalarda kullanılan geometrik şekiller; *Silindir, silindirin tek yüzeyi, bikonveks, koni, küre, yonca yaprağı, haç, kare, yarım küre şeklindedir.*

Bu nedenle çalışmamıza başlarken amacımız, farklı geometrik şekle sahip matriks tabletleri, klasik silindir şekilli tabletlere göre salım hızlarını karşılaştırarak geometrik şeklin salım hızına nasıl etkileyeceğini istatistiksel olarak ortaya koymaktır. Bu amaç için silindir şeklindeki klasik tablet formu ile literatürde olmayan *üçgen (üçgen prizma) ve elipsoid (küre kapağı)* şeklindeki üç farklı geometriye sahip tablet formülasyonları hazırlamayı düşündük.

Hazırlayacağımız tablet formülasyonlarını oluşturmak için, doğal bir polimer olan jelatini ve yarı sentetik bir polimer olan hidroksipropilmetilselüloz' u (HPMC) kullanımı yaygın ve ucuz olması nedeniyle seçtik.

Jelatinle hazırlanacak yarı katı matriks tabletlerde, model madde seçiminde çözünürlüğün esas alınmasını düşündük. Bu tabletlerde, nitrofurantoin ve propantelin bromür model madde olarak kullanıldı. HPMC ile hazırlanacak tabletlerde ise model madde olarak teofilinin seçilmesi düşünüldü. Çünkü literatürde bu etken madde ile hazırlanan uzayan etkili preparatlarında zamana karşı serbestleşme yüzdesi ile ilgili belli standartlar verilmiştir.

Bu amaçla, hazırlanacak hidrojel matriks tabletler üzerinde in vitro salım hızı çalışmaları yapmayı ve salım mekanizmasını belirlemeyi düşündük. Son aşama olarak elde edilen sonuçların istatistiksel yorumunu yapmayı ve ideal geometrik şeklin belirlenmesini hedefledik.

1. TEORİK BÖLÜM

1.1. Denetimli Salım Sağlayan Sistemler (1- 6)

İlerleyen teknoloji ilaca karşı olan beklentileri de değiştirmiştir. İlaçla tedavide amaç, etkinin kısa sürede yenilenen dozlarla sağlanması değil, tek bir dozla istenen etkinin hızla başlaması ve etken madde konsantrasyonunun tedavi edici düzeyde istenilen süre sabit tutulmasıdır. Geleneksel ilaçlarla bunun gerçekleştirilmesi bu ilacın çoğu zaman yarı ömrüne bağlı olarak sık aralıklarla uygulanması ile olasıdır. Bu şekilde hastanın günde bir kaç kez ilaç alma gereksinimi, "uyum (komplians)" sorunları doğurmakta veya 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 sağlamak üzere etken maddenin serbestleşmesinin yavaşlatılması yoluna gidilmiştir. Bu amaçla geliştirilen yeni farmasötik şekiller "denetimli salım yapan" sistemler olarak isimlendirilmiştir. Denetimli salım sağlayan farmasötik şekillerinde amaç, ilacın kan düzeyini en kısa sürede terapötik konsantrasyona ulaştırmak ve bu düzeyi istenilen süre devam ettirtmektir. Böylece tek bir dozun uygulanmasını takiben ilacın sürekli ve denetimli salınmasıyla, uzatılmış tedavi edici etki elde etmek mümkün olmuştur. Bu şekilde tasarlanmış ilaç salım sistemleri literatürde çok değişik ve farklı terimlerle ifade edilmişlerdir: Bunlardan bazıları, Sustained release (SR), Sustained action, Retard action, Gradual release, Continuous release, Programmed release, Fractionated release, Postponed release, Deferred release, Prolonged action, Controlled release (CR), Extended release, Timed release, Modified release (MR), Slow release, Depot ve Repository adı altında verilmektedir. Bunlar günlük uygulamada eşanlamlı sözcükler olarak kullanılmakla birlikte söz konusu farmasötik şekillerin birbirlerinden belirli ayrıcalıkları olduğu da bilinmeli ve gözardı edilmemelidir. Denetimli salım, etkinin süresi ve mekanizması dikkate alınmaksızın, farmasötik şekilden etken madde salımının uzatılması şeklinde tanımlanabilir.

Uzatılmış tedavi edici etki süreleri, implante farmasötik şekillerin kullanıldığı durumlarda günlerden haftalara kadar uzanırken, oral farmasötik şekiller söz konusu olduğunda bu süreler saatlerle ölçülür. Ağız yoluyla uygulanan denetimli salım yapan farmasötik şekillerin uzatılmış sağıltımsal etki göstermeleri, bu şeklin esas olarak mide-bağırsak kanalında kalış süreleri ile ilişkilidir. Burada ağız yoluyla uygulanan farmasötik şekiller ele alınarak bunların özellikleri gözden geçirilecektir.

Geleneksel farmasötik şekillerin, içerdikleri aktif maddeleri hızlı bir şekilde bir absorpsiyon havuzuna saldıkları düşünülür. Absorpsiyon havuzu, ilacın etki yerindeki çözeltisini temsil eder. Bu farmasötik şekillerde (salım hızı) $k_p \gg k_a$ (emilim hızı)

olup, ilacın örneğin bağırsak epiteli gibi biyolojik bir membrandan emilimi, ilacın hedef bölgeye ulaşmasında hız sınırlayıcı basamaktır. İlacı hemen salmayan denetimli salım sistemlerinde ise $k_r \ll k_a$ dır ve bu sistemde ise farmasötik şekilden ilacın salınması, hız sınırlayıcı basamak olmaktadır. Bu bakımdan bu farmasötik şekilleri geliştirmeye yönelik çabalar, doğrudan k_r değerini etkileyerek salım hızını değiştirmek yönünde olmalıdır. O halde denetimli salım sistemleri, ilaç salım hızını ve/veya zamanını veya salım yerini değiştirme yeteneğine sahip şekillerdir denebilir.

1.1.1. Denetimli Salım Yapan Sistemlerin Sınıflandırılması

I. Sürekli salım sağlayan sistemler (Sustained release)

I.1. Geciktirilmiş salım yapan sistemler (Delayed release)

I.2. Yinelenen etkili sistemler (Repeat action)

I.3. Uzatılmış salım yapan sistemler (Prolonged release)

a) Yavaş salım yapan sistemler (Slow release)

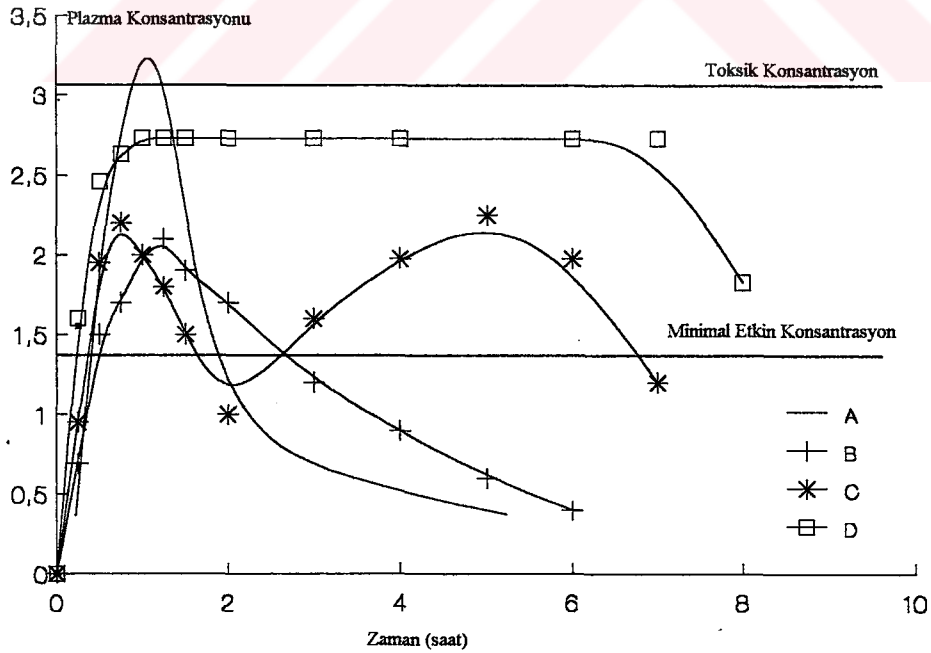
b) Zamana yayılmış salım yapan sistemler (Extended release)

II- Kontrollü salım yapan sistemler (Controlled release)

II.1. Bölgeye özel salım yapan sistemler (Site specific)

II.2. Reseptöre salım yapan sistemler (Receptor release)

Bu denetimli salım sistemlerinin plazma konsantrasyonu-zaman profilleri klasik bir dozaj şekliyle karşılaştırmalı olarak aşağıda gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Konvansiyonel tablet (A) ile denetimli salım yapan (B: Uzatılmış etki, C: Yinelenen etki, D: Sürekli etki) tabletlerin plazma konsantrasyonu zaman profilleri

I. Sürekli salım sağlayan sistemler (Sustained Release, SR): (2,4,5,7-9)

Bu sistemler uzun süreli tedavi sağlayan farmasötik şekilleri oluştururlar. Genelde bu farmasötik şekillerin amacı, ilacın kan veya doku seviyelerini uzun bir süre boyunca terapötik düzeyde tutmaktır. Bu amaca çoğu zaman, farmasötik şekilden sıfırıncı dereceden salım elde edilerek ulaşılır. Sıfırıncı dereceden salım ise, sistemdeki ilacın miktarından bağımsız olan ilaç salımı ile yani sabit hızda salım ile oluşur. Sürekli etkili sistemler bu tipte bir salım yapmazlar; çoğunlukla yavaş ve birinci dereceden (ilaç derişimine bağımlı) bir salım göstererek, sıfırıncı dereceden salımı taklit etmeye çalışırlar.

Bu tip sistemler, alındıktan hemen sonra belirli bir kan seviyesini sağlamak için ilk doz olarak isimlendirilen ve tedaviyi sağlayan dozu derhal organizmaya verirler. Sürdürme dozu denilen ikinci kısım ile ilacı yavaş yavaş, fakat organizmadan atılma hızına eşdeğer bir hızda organizmaya verir. Böylece kandaki ilaç seviyesi istenen süre boyunca sabit tutulmuş olur. Teorik olarak sağlanması mümkün olan bu kan plazma düzeyinin pratikte belirli sınırlar içersinde alçalması ve yükselmesi söz konusudur. Böylece istenen plazma düzeyi farmasötik şeklin tasarlandığı süre için sabit tutulmuş olur. Sürdürme dozunun sıfırıncı veya birinci derece salım yapmasına göre kan profilleri de değişiklik gösterir .

Bu tip farmasötik şeklin 2. ve daha sonraki uygulamalarında farmasötik şekil içindeki ilk doz ve sürdürme dozlarından dolayı yüksek kan düzeyleri (toksik düzey olasılığı) görülebilir.

Bir takım matematiksel hesaplarla bu 2. ve daha sonra uygulanacak dozların hesaplanarak düzeltilmesi teorik olarak mümkün ise de, farmasötik şeklin bu şekilde hazırlanması pratik değildir. Bu bakımdan pratikte sabit kan plazma düzeyinin elde edilmesinden çok, bu seviyenin terapötik sınırlar içinde yükselip alçalmasına izin verilir. Bu tip farmasötik şekiller ile ilaç seviyelerindeki geçici dalgalanmaları önlemek için daha gerçekçi bir yaklaşım ise, farmasötik şekle ilacı hemen salan ilk dozu ilave etmeden, terapötik seviyeleri yakalamak için başlangıçta, konvansiyonel bir tablet şekli vermek ve daha sonra da aktif maddeyi sabit hızda salan farmasötik şekli uygulayarak tedaviye devam etmektir.

Bu tip sistemlerde etken maddenin serbestleşmesi farklı amaçlar için çeşitli şekillerde kontrol edilebilir. Buna göre;

I.1. Geciktirilmiş Salım Sağlayan Sistemler (Retard Action = Delayed Action) : (1,3)

İlaç vucuda alındığı zaman derhal salım yapmaya başlamaz. Bağırsakta dağılan (enteric-coated) tabletlerde olduğu gibi belli koşullarda etken maddeyi salıverecek

şekilde hazırlanmışlardır. Bu tip dozaj şekillerinde maksimum kan plazma düzeyi (C_{max}) değişmez; farmakolojik etkiler gecikmeli olarak görülse de ilacın eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) aynı kalır.

I.2. Yinelenen Salım Sağlayan Sistemler (Repeat Action) : (10,11)

Bu tip sistemlerde ilaç, dozaj şekillerinden devamlı olarak serbestleşmez. Alındıktan hemen sonra ilk dozu verir, daha sonra belirli aralıklarla diğer dozları verir. Bu sistemler sadece kullanım kolaylığı sağlayan belirli aralıklarla tek doz veren sistemlerdir.

I.3. Uzatılmış Salım Sağlayan Sistemler (Prolonged Release) : (10,11)

Bu tip sistemler, içerdikleri etken maddeyi uzun bir süre yavaş yavaş serbestleştirir, ancak serbestleşme hızı zamana bağlı olarak giderek düşer. Burada gerçek bir sürekli etkiden söz etmek doğru değildir. Çünkü sürekli etkili preparatlarda serbestleşme belli bir süre sabit hızla devam eder. Bu farmasötik şekiller **yavaş salım (Slow-release)** ve **zamana yayılmış (Extended-release)** yapan sistemler olarak iki grupta incelenebilirler.

a) Yavaş salım (Slow-release); farmasötik şekillerde salım hızı yavaşlatılmıştır. Bu sistemlerde hemen salın (immediate-release,IR) formülasyonlara göre daha uzun bir sürede ulaşılan, daha düşük kan seviyeleri oluşur. Yani maksimum kan plazma düzeyi (C_{max}) düşer ve maksimum kan plazma düzeyine ulaşma zamanı (t_{max}) uzar. Eliminasyon yarı ömrü hemen salım yapan farmasötik şekiller ile aynıdır, bundan dolayı uygulama aralığı değişmeden kalır. Bu farmasötik şekiller, yüksek kan konsantrasyonu ile ilgili olarak gözlenen toksisitelerden kaçınmak için tasarlanırlar.

b) Zamana yayılmış (Extended-release); farmasötik şekillerinde salım hızı, hemen salın şekillere göre daha yavaş ve daha uzundur. Fakat slow-release preparatlardan farklılık gösterirler. Burada sanal eliminasyon yarı ömrü aktif maddenin intrinsik yarı ömrüne göre uzamıştır. Bu farmasötik şekiller ile, daha az bir uygulama sıklığı sonucunda bile kararlı durum kan seviyesi elde edilebilir. Elde edilen maksimum kan plazma düzeyi (C_{max}) daha düşüktür. Maksimum kan düzeyine ulaşma zamanı (t_{max}) ise daha geçtir.

II. Kontrollü Salım Yapan Sistemler (Controlled release, CR): (2,3,6)

Yapılan son çalışmalarda etken maddeyi istenilen yerde ve zamanda, terapötik konsantrasyonu sağlayacak şekilde önceden belirlenen hızda salıverecek **kontrollü salım sağlayan dozaj şekillerine** yer verilmiştir. Bu sistemlerde etki süresi bir haftadan bir yıla kadar çıkabilmektedir. Bu sistemler sıfıncı dereceden yani sabit hızda salım yapmalarına rağmen aktif yerde ilacın lokalize olmasını sağlayan metodları da içerebilirler. Bazı durumlarda kontrollü salım yapan bir sistem sürekli etkili olmayabilir, fakat ilacın lokalize olmasını sağlayabilir. Eğer bir sistem kanda veya hedef organda sabit kan seviyesini sağlıyorsa kontrollü salım sistemi olarak kabul edilir.

Kontrollü salım sistemleri şunları amaçlar ;

- 1- Öngörülen sürekli bir ilaç salımı sağlayarak vücutta göreceli, sabit ve etkili ilaç düzeyi oluşturur,
- 2- Kontrollü salım sisteminin hasta bir doku veya organın yakınına veya içine yöresel yerleştirilmesi ile, bölgesel ilaç etkisi sağlar,
- 3- İlaçları özel olarak hedef hücrede salmak için taşıyıcılar kullanılarak veya kimyasal türevlendirme ile hedefte etkisini gösterir.

II.1. Bölgeye özel salım yapan sistemler (Site -Specific system) :

Bu sistemlerde hedef, belli bir organ veya dokudur.

II.2. Reseptöre salım yapan sistemler (Receptor release) :

Bu sistemlerde ise hedef, organ veya doku içindeki o ilaca özgü resöptördür.

Ayrıca denetimli salım sağlayan sistemleri uygulama yerlerine göre sınıflayabiliriz (4).

uygulama yerlerine göre

- Oküler Sistemler
- Nazal Sistemler
- Oral Sistemler
- Bukal Sistemler
- Transdermal Sistemler
- İmplant Sistemler
- Vajinal, Servikal, İntraüterin Sistemler
- Rektal Sistemler

Görüldüğü gibi denetimli salım yapan ilaç sistemleri çok değişik şekillerde tasarlanabilmekte ve bunlara sürekli olarak yeni farmasötik şekiller eklenmektedir. Asıl önemli olan ilacın etki süresinin uzun olması değil serbestleşme hızının önceden belirlenmiş ve tekrarlanabilir olmasıdır.

1.1.2.Denetimli Salım Yapan Sistemlerin Üstünlükleri ve Sakıncaları (3,5,12-17)

Sürekli etkili sistemler klasik tedavide kullanılan tek dozlu dozaj şekillerine göre daha ekonomiktir. Etken maddenin plazma düzeyi tek dozlu dozaj şekilleri ile yapılan tedaviye nazaran sabittir veya iniş ve çıkışlar azaltılmıştır. Kısa süre etkili ilaçların uzun dozaj aralıklarında verilmesi sağlanır. Günlük ilaç alma sıklığı azaltılmış ve gece ilaç alma zorunluluğu ortadan kalkmıştır. Böylelikle hastanın tedaviye uyumu artmıştır. İlaça bağımlı gastro intestinal irritasyon ve doza bağımlı yan etkiler en aza indirilmiş veya tamamıyla ortadan kaldırılmıştır. Terapötik indeksi dar ilaçlar için uygundur ve bazı ilaçların biyoyararlanımı bu sistemle artırılabilir.

Yukarıda bahsedilen üstünlüklerin yanında bazı durumlarda sürekli salım sağlayan dozaj şekillerinin hazırlanması uygun veya yararlı değildir. Dozu yüksek olan ilaçların bu dozaj şeklinde hazırlanması teknolojik olarak bazı güçlükler yaratır. Her etken maddenin sürekli etkili şeklinin hazırlanması mümkün değildir. Tedaviye başlanıldığında, hasta ilacı bir kere aldıktan sonra istenmeyen etkiler oluşursa ikinci doza kadar tedaviyi kesmek mümkün değildir. Bu nedenle çok uzun ya da çok kısa yarı ömre sahip, çok toksik veya yüksek doza sahip olan, terapötik aralığı dar olan, gastrointestinal kanalda dayanıklı olmayan ve oral biyoyararlanımı zayıf olan etken maddelerin bu dozaj şeklinde hazırlanmaları uygun değildir. Bu tip dozaj şekilleri ile birlikte alınan yiyecekler emilim hız ve derecesini etkileyebilir. İlacın sabah alınması, akşam alınmasına göre salım davranışlarında değişiklikler gösterebilir. Ayrıca bu tip dozaj şekilleri bütün olarak kullanılmalıdır. Kullanım esnasında yanlışlıkla kırılmaları halinde yüksek dozda etken madde serbest hale geçeceğinden toksik seviye oluşturabilir.

Denetimli salım için uygun olmayan ilaç özellikleri şu şekilde özetlenebilir.

- Kısa eliminasyon yarı ömrü (<2 saat)
- Uzun eliminasyon yarı ömrü (>8 saat)
- Terapötik indeksin dar olması
- Büyük dozlar
- Zayıf absorpsiyon
- Aşırı hızlı absorpsiyon
- Düşük veya yavaş çözünürlük
- Aşırı ilk geçiş etkisi

Bu sınıflandırma içerisinde en çok kullanım alanına sahip sistemler oral denetimli salım sağlayan sistemlerdir.

1.1.3. Serbestleşme Mekanizmasına Göre Oral Denetimli Salım Sağlayan Sistemler

Oral denetimli salım sağlayan sistemleri hazırlarken etken maddenin çözünürlük ve absorpsiyon özelliklerini gözönüne alarak etkiyi uzatmak en sağlıklı ve en güvenilir yoldur. Bu polimerik kontrollü serbestleşme sistemleri serbestleşme mekanizmasına göre kendi içinde sınıflandırılabilir (2,4).

Serbestleşme Mekanizmasına göre

1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Membran Sistemler

Matriks Sistemler

2. Kimyasal Kontrollü Sistemler

Vücutta Aşınan Sistemler

Zincire Takılı Sistemler

3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Şişme Kontrollü Sistemler

Ozmotik Kontrollü Sistemler

4. Diğerleri

Bu sistemler son yıllarda geliştirilmiş etken maddeyi değişik hızlarda veren sistemlerdir. Bunlara örnek,

Manyetik Kontrollü Sistemler

Ultrasönik Sistemler

Ortama Duyarlı Sistemler

1.1.4. Denetimli Salım Sağlayan Oral Dozaj Şekillerinin Hazırlanması (18-45)

Oral olarak alınan bir dozaj şeklinde etken maddenin salımını geciktirmek için pek çok yöntem ve değişik polimerlerden faydalanılmıştır (18-38). Polimere bağımlı kontrollü serbestleşme sağlayan bu sistemlerde amaç etken maddenin çözünürlük ve absorpsiyonu göz önünde tutularak farmasötik teknolojik önlemlerle etkiyi uzatmak en ideal yoldur. Bu tip sistemler genellikle hemen serbestleşen ve kandaki ilaç düzeyini kısa sürede istenen düzeye getirecek olan bir başlangıç dozuna sahiptir, sürdürme dozu ve kontrollü olarak serbestleşen etken madde ise bu düzeyi korumaya yöneliktir. İdeal durumda ilacın organizmaya eliminasyon hızına eşit bir hızla verilmesi istenir. Biz bu

bölümde tezimize esas teşkil eden matriks tipi sürekli etkili tabletleri ve özellikle hidrojel tipi matriks tabletleri irdeliyeceğiz.

1.1.4.1. Matriks Tipi Tabletler

Matriks tipi preparatlar etken maddenin salımını kontrol eden polimerin tipine göre sınıflandırılırlar (4,46-48).

Plastik Matriks Yapısında Olanlar :

Bu tip sistemlerde etken madde çözünmeyen bir polimer iskelet içerisinde çözünmüş veya dağılmış halde bulunur. Hazırlanışında etken madde toz halindeki çözünmeyen polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyon işleminden sonra yada polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra, tablet basılır. Granülasyon işlemi etken madde ve polimerin organik solvandaki çözeltisi ile yapıldığı gibi, plastik maddeyi çözünmüş olarak içeren organik çözücüde, etken maddenin çözündürülmesi ve daha sonra bu çözücünün buharlaştırılması ile yapılabilir. Böylece etken maddenin plastik madde içindeki katı-katı dispersiyonu hazırlanmış olur (4,48-50). Tablet basımı esnasında uygulanan basınç ile partiküller veya granüller kenetlenir ve etken maddeyi süspande halde taşıyan homojen (gözeneksiz) matriksler oluşur. Hazırlanma esnasında tablet yüzeyinde bulunan etken maddeler mide bağırsak sıvısıyla karşılaştığında hemen çözünerek ilk etkiyi oluşturur. İç bölümdelikiler ise zamanla matriksin içinden yüzeye difüze olup çözünür. Dolayısıyla homojen matrikslerde etken maddenin polimerdeki çözünürlüğü önemlidir. Bu hazırlama tekniğinin yanı sıra plastik matriks materyaline hidrofil maddeler ilave edilerek heterojen (gözenekli) matrikslerde elde edilir. Etken maddenin difüzyonu, sistemin sıvı ile temasında hidrofil maddenin çözünerek meydana getirdiği matriks içi boşluklardan olur (4,48).

Bu tip sistemler pH' dan, enzimlerden ve mide bağırsak kanalındaki hareketlerden etkilenmediği için, etken maddenin salımı sadece, vücut sıvısı içerisindeki çözünürlüğüne bağlıdır (4,16,48,51,52). Bu nedenle çözünürlüğü fazla olan ilaçlarla çalışılması uygundur. Plastik matriksler mide bağırsak kanalından geçerken içerdikleri etken maddeyi vücuda verip şekillerini kaybetmeden feçes vasıtası ile atılırlar. Bu tip sistemlerin hazırlanmasında kullanılan polimerlere örnek olarak etil selüloz, polivinil asetat, polivinil klorür verilebilir.

Lipid Matriks Yapısında Olanlar :

Bu tip matriks sistemlerin hazırlanabilmesi için etken madde, sıcaklık ile eritilmiş lipofil madde içerisinde dağıtılır ve karışım karıştırılarak soğutulur, dondurulup toz edilir yada bu karışım püskürtülerek dondurulur (53-65). Diğer bir yöntemde ise

lipid polimer bir çözücünde çözündürülüp etken madde ilave edilir ve çözücüsü uçurularak kalan kütle granüle hale getirilir. Elde edilen toz veya granüle ile matriks tablet basılır. Bu tip sistemlerde ilk doz kaplanmamış etken madde ile elde edilebilir (4).

Etken maddenin salımı kullanılan polimerin tipine ve oranına bağlı olduğu kadar hazırlama tekniğine de bağlıdır. Lipid matriks sistemlerde etken maddenin salımı porlardan difüzyonla olduğu gibi aşınma ile de olmaktadır. Etken maddenin çıkışı kullanılan polimerin özelliğine bağlı olarak pH ve enzimlerden etkilenecektir. Dolayısıyla bu tip matriks sistemlerde etken maddenin salımı kişiden kişiye farklılık gösterecektir (47). Bu tip sistemlerin hazırlanmasında kullanılan polimerlere örnek olarak balmumu, stearik asit, stearil alkol, hidrojene pamuk yağı, hidrojene hint yağı verilebilir (66-68).

Hidrofilik Matriks Yapısında Olanlar:

Bu tip matriks sistemler terminolojiye hidrojel matriksler yada şişme kontrollü sistemler olarak da girmiştir. Polimer olarak sodyum karboksimetilselüloz, karboksimetilselüloz, polivinil pirolidon, karboksipolimetilen, hidroksipropilmetilselüloz kullanılır. Bu tip sistemlerin hazırlanmasında etken madde bir hidrojel polimer içinde çözündürülür veya dağıtılır (4,69-75).

Etken maddenin gömülü bulunduğu hidrojel tamamen kuru ise, yani dehidrate haldeyken camsı görünümlü ise, ilacın difüzyonu Fick kanununa uymaz. Çözücü polimer içine difüze olmaya başladığında camsı polimerin geçiş sıcaklığı düşer, şişmeye başlar ve iki faz arasında oluşan sınır sabit hızla yüzeyden içeri doğru ilerler. Etken madde bu jel içersinden difüze olarak sabit hızla serbestleşir (4,76-78). Eğer hidrofilik matriks belli oranda çözücü içeriyorsa etken maddenin serbestleşmesi Fick difüzyon kanununa uygun olarak yürür. Burada etken maddenin serbestleşmesi, çözücünün matrikse giriş hızı ile çözünen ilacın matriksten çıkış hızına bağlıdır. Fick kanunu şu şekilde ifade edilebilir (Eşitlik 1).

$$\frac{dQ}{dt} = -DA \frac{dC}{dx} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

Burada; dQ/dt = Etken maddenin difüze olma hızı (mg/sn)

dC/dx = Etken maddenin difüze olduğu kalınlığa göre derişim farkı (mg/cm²)

D = Etken maddenin difüzyon katsayısı (cm² / sn)

A = Etken maddenin difüze olduğu alan (cm²)

Eşitlik 1'deki "-" işareti konsantrasyondaki azalmayı işaret eder.

Hidrofilik matriks karakterindeki dozaj şekli alındığı zaman, başlangıçta tablet yüzeyinde bulunan etken madde partikülleri mide bağırsak kanalındaki sıvı ile temas ettiğinde hemen çözünerek ilk etkiyi oluşturur. Sisteme sıvı girişinden sonra dışarıdan içeriye doğru hidrasyon ve jel oluşumu başlar. Jel engeli oluştuktan sonra serbestleşme jel matriksten difüzyonla kontrol edilir (75). Tablette ilk doz çıktıktan sonra kalan etken maddenin salınımı, tablet bütünlüğünü koruduğu süre bu jel tabakasından difüzyon mekanizması ile olmaktadır. Jel sindirim sisteminden geçiş esnasında yavaş yavaş çözünebilir (4,76).

Hidrofilik matriks tipindeki preparatlardan etken maddenin salımı, kullanılan matriks maddesi miktarı ve özellikle etken maddenin fiziksel kimyasal özelliklerine bağlıdır. Ayrıca ortamın pH' ı ve tuz konsantrasyonu da hidrate filmin içri bütünlüğüne (tortuosity) ve suyun aktivitesine etki ederek, etken maddenin salımında rol oynamaktadır (39,40,69-72).

1.2. Denetimli İlaç Salımında Kullanılan Bazı Polimerler (4,79)

Denetimli ilaç serbestleştirici sistemlerde hem taşıyıcı olarak, hem de sistemden serbestleşme hızını kontrol etmek üzere en yaygın kullanılan materyaller doğal ve sentetik polimerlerdir. Bu tip polimerlerde istenen biyolojik özellikler ilaç taşıyıcı sisteminin uygulama yerine göre değişir.

Vücutta aşınan türde bir polimer kullanıldığında ise parçalanma ürünlerinin biyolojik çevrede olumsuz etkilere yol açmayacak maddeler olması gerekir.

Uygun bir ilaç taşıyıcı sistemi hazırlamak için polimerin fiziksel ve mekanik özelliklerini gözönünde tutmak gerekir. İlaç serbestleştirici sistemlerdeki hatanın çoğu sistemin mekanik dayanıksızlığından kaynaklanmaktadır. Dikkate alınması gereken hususlar sistemin geometrik şekli, elastik özellikleri, şişme derecesi, durgun ve hareket halinde uygulanan çekme, sıkıştırma ve kayma gerilimlerine karşı direnci, yırtılma özelliği ve yorulmaya karşı dirençtir. Biyolojik ortamda sıcaklık değişimi az olduğundan ısı parçalanma önemli değildir. Oysa mekanik parçalanma ve ortamın neden olduğu yaşlanma dikkate alınmalıdır. Vücutta aşınan sistemlerde kullanılanların dışındaki polimerlerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri, biyolojik çevre etkisi ile değişmemelidir.

Vücutta aşınan sistemlerde yer alacak polimerlerin in vitro parçalanma kinetiklerinin, zamanın bir fonksiyonu olarak belirlenmesi gerekir. Taşıyıcıların şişme özelliklerinin önceden belirlenmesi özellikle hidrofilik polimer taşıyıcılar için önemlidir. Şişme denge hali 30°C ile 37°C arasındaki basit tartım deneyleri ile hesaplanabilir.

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerde polimerlerin ısı özelliklerinin araştırılması çok önemli değildir. Ancak, şişme kontrollü sistemlerde kullanılacak olan polimerler için şişme ortamı varlığında ısı geçişlerin belirlenmesi gerekir.

İlaç difüzyon mekanizmasının Fick kanununa uyup uymadığının belirlenmesi için polimer içindeki ilaç düzeyinin zamanla değişmesinin dikkatle izlenmesi gerekir. Bu amaçla kullanılan deneysel tekniklerin en başarılılarından biri radyoaktif olarak işaretlenmiş etken maddenin kullanımınıdır. Burada polimer matriksten belli zaman aralıklarıyla kesilen ince kesitlerde radyoaktivite düzeyi ölçülerek, konsantrasyon dağılımı bulunur ve difüzyon mekanizması analiz edilir.

1.2.1. Jelatin

Jelatin, hayvan kollajeninin ya asit hidrolize tabi tutulmasıyla (Tip A) veya alkali hidrolize tabi tutulmasıyla (Tip B) elde edilen saf bir proteindir. Renksiz veya soluk sarı renkli, şeffaf yaprak, şerit, toz veya granüle halde bulunur. Kendine has hafif bir kokusu vardır (5,80-83).

Soğuk suya batırıldığında jelatin şişer ve yumuşar. Ağırlığının 5 ila 10 misli suyu absorbe etme kabiliyetine sahiptir. Sıcak suda çözünür, soğudukça jel teşekkül eder. Jelatinin en önemli karakteristik özelliklerinden biri sulu çözeltilerinin 35-40°C den daha aşağıdaki sıcaklıklarda jelleşme kabiliyeti göstermesidir. Yüksek sıcaklıkta ise sistem sol haline geçer. Bu jel-sol hali sistemin ısıtılıp soğutulması ile geri dönebilmektedir (81,82). Jelatin alkol, eter ve klorofomda çözünmez. Ayrıca aşırı asidik ortam (pH 2 <) ve yine aşırı alkali ortam ile (pH 10 >) geçimsizdir. Bunun yanı sıra proteolitik enzimler, bakteriler, koruyucular, elektrolitler anyonik ve katyonik polimerler ile de geçimsizdir (5,80-83).

Kuru saf jelatin, oda sıcaklığında ağzı sıkıca kapalı ışık geçirmez kaplarda saklandığında özelliğini yıllarca kaybetmez. Sulu solüsyonları ise, soğukta ve steril şartlarda saklandığında uzun süre stabil kalır. 50°C' nin üzerindeki sıcaklıklarda sulu solüsyonlarında yavaş depolimerize olması mümkündür ve jelleşme yeteneğinde bir azalma oluşabilir. 65°C' nin üzerindeki sıcaklıklarda depolimerize olması daha hızlıdır ve jelleşme yeteneği 80°C' de 1 saat ısıtıldığında %50 azalır. Depolimerizasyon hızı ve şiddeti polimerin molekül ağırlığına bağlıdır (82, 83).

Jelatinin jelleşme kapasitesini açıklamak için genellikle "Bloom" olarak bilinen bir ifade kullanılır (81,82). Jelatinin fiziksel özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir (5,80-82).

Jelatin yaygın olarak katı dozaj şekillerinde (pastil, supozituar, sert - yumuşak kapsül, tablet) kullanılmaktadır. Jelatinli ilaç formülasyonlarının parlak görünüşü, boya rengini tutma kabiliyeti, nötr tadı ve işlem uygunluğu gibi özellikleri ile kullanıma

elverişli bir maddedir (5,80-82). Kontrollü serbestleşmede (mikrokapsül, mikroküre, tablet vb) jelatin kullanımı caziptir (74,84-86). Çünkü biopolimer, nontoksik, bakterilerle ayrışabilir, ucuz ve birçok değişik tıbbi ajanlarla kullanılabilme potansiyeline sahiptir. Son çalışmalar jelatinin bukkal filmlerde, küresel partiküllerde, ve parenteral mikrokürelerde kullanımını bildirmiştir. Jelatinle uzatılmış etki çoğu zaman formaldehit ve glutaraldehit gibi çapraz bağlayıcı ajanlarla elde edilmiştir (83-87). Sonuçta elde edilen ürün 37°C de erimeyen üç boyutlu ağı görünüştedir (83).

Tablo 1: Jelatinin fiziksel özellikleri

Özellik	Tip A	Tip B
pH (%1 lik çözeltisi 25°C de)	3.8-6.0	5.0-7.4
izoelektrik noktası		
USP	9.0-9.2	4.8-5.0
BP	8.9-9.2	4.8-5.2
Jel Kuvveti (Bloom)		
USP	75-300	75-275
BP	50-320	50-300
Viskozite (cp)	2.0-7.5	2.0-7.5

Çeşitli araştırmacılar jelatinin şişme kabiliyeti üzerine çeşitli kimyasal maddelerin etkisini araştırmışlardır (88-89). Johnson çapraz bağlı jelatin filmlerden ilacın difüzyonunu incelemişlerdir (90).

1.2.2. Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC)

Pamuk ipliği veya kağıt hamurundan elde edilen selüloz liflerinin yakıcı bir solüsyonla (sodyum hidroksit) muamele edilmesiyle elde edilmiştir. Böylece elde edilen alkali selüloz, selülozun metilhidroksipropil eterini elde etmek için sırasıyla metilenklorür ve propilenoksit ile muamele edilir. Lifli reaksiyon ürünü saflaştırıldıktan sonra, homojen toz veya granüller haline getirilir. Kokusuz, tatsız beyaz veya kremi beyaz renktedir (5,80-82). Metoksi grubunu % 16.5-30, hidroksipropil grubunu % 4-32 oranında içeren değişik grupları vardır. HPMC, USP de tanımlanan üç değişik substitüsyonuyla (2906, 2910, 2208) geniş bir aile olarak değişik ticari isimlerde ve değişik molekül ağırlıklarında kullanılabilir. HPMC'un bu üç değişik tipi kontrollü ilaç salımında oldukça farklı davranışlar gösterir. 2906 tipi (Methocel® F) hızlı salım verir. 2910 tipi (Methocel® E) ise daha yavaş, en yavaş salımı 2208 tipi (Methocel® K) verir.

Bu farklılık, bu üç polimer tipinin hidrofobik metoksi grubunu ve hidrofilik hidroksipropil grubunu değişik oranlarda içermesinden dolayıdır.

HPMC soğuk suda şişer ve viskoz koloidal bir karışım verir. Opak görünüşlüdür. Isıtılınca sol halini soğutulunca jel halini alır ve bu olay geri dönüşümlüdür. Anhidri etil eter ve kloroformda çözünmez. Kokusuz, tatsız beyaz veya kremi beyaz lifler veya granüeller halinde bulunur. HPMC genellikle uzatılmış etki elde etmede kullanılır. Bunun yanısıra süspansiyon ve/veya viskozite arttırıcı ajan (örneğin oftalmik solüsyonlarda) olarak kullanıldığı gibi tabletlerde bağlayıcı ve/veya kaplayıcı ajan olarak ta kullanılır.

HPMC matrikslerden ilaç salımına etki eden faktörler çeşitli araştırmacılar tarafından (etken madde:polimer oranı, HPMC viskozitesi, ilacın partikül boyutu, ilave edilen kaydırıcı, ilave edilen bağlayıcı, ilacın çözünürlüğü ve tablet şekli gibi) test edilmiş ve Mitchell ve arkadaşları (91) HPMC matrikslerde dissolüsyon hızı üzerine çeşitli ortamların etkisini araştırmışlardır. Burada HPMC matrikslerden dissolüsyon hızı üzerine, pH'nın etkisi ve değişik iyonik kuvvetlerin varlığında örneğin fosfat ve klorür iyonları içeren solüsyonlar da bazı selüloz deriveleri kullanılarak oluşturulan matrikslerin disintegrasyonunu test etmişlerdir. HPMC matriks tablette pH değişimine bağlı olarak bulanma noktasının (Cloud Point) nasıl etkilendiği tablo 2 de verilmiştir. Bulanma noktasındaki azalma ile tuz konsantrasyonu arasındaki ilişki lineerdir.

Tablo 2: %2 lik K100 jellerin bulanma noktası üzerine pH'nın etkisi (91)

Jelin pH'sı	Bulanma noktası (°C)
1	64.5
3	68.8
5	70.5
7	70.5
9	70.5
12.23	69.7
K100 (ayarlanmamış)	70.4

Bulanma noktası polimerin çözünürlüğünün azalması olarak ta ifade edilebilir. Fagan ve arkadaşları (92) hidroksialkilselüloz ile hazırladıkları matriks tabletlerin disintegrasyonu ve bulanma noktası arasında bir korelasyon kurmuşlardır. Ford ve arkadaşları (93), HPMC ile hazırlanmış prometazin hidroklorür matriks tabletlerin etken madde salımının pH dan nasıl etkilendiğini araştırmışlardır.

Uzatılmış etkili HPMC tablet suyla temas ettiğinde hızla hidrate olma özelliğine sahiptir. Böylece tablet çevresinde koruyucu bir jel teşekkül eder ve işte bu jel uzatılmış

etkiyi sağlar. Suda çözünen ilaçlar için etken madde salımı bu jel tabakadan difüzyon ile, zayıf çözünen ilaçlar için difüzyon jel tabakanın erozyonu ile kontrol edilir. Mitchell K. ve arkadaşları (94) HPMC (E4M-F4M-K4M) ve MC (A4M) kullanarak hazırladıkları matriks tabletlerin özelliklerini karşılaştırmak için bulanma noktası, termomekanik analiz, DSC ve lazer analizini kullanmışlardır. DSC verileri sonucu suyla Metoselin teması sonrası matriks tablet çevresinde oluşan stabil jel tabakasının devamlılığı için ilk 5 dakikanın önemini açıkça işaret etmişlerdir. Eğer bu sürede jel tabakası oluşmazsa sistem uzatılmış etki göstermez. Termomekanik analiz sonucu, suyla ilk 15 dakikadaki temasta, hidrate matriksin dış tabakasında koruyucu bir jel tabakasının oluştuğunu göstermişler ve bu jelin varlığında, çözücünün iç tabakalara doğru ilerlemesi sonucunda, şişme oluşmaktadır. HPMC E4M içeren matriksler sıcaklık artışından az etkilenirler. MC A4M içeren matriksler sıcaklık artışında (37-45°C) hızla şişerek ve bütünlüğünü korumaksızın etkilenirler. Yine aynı grup araştırmacılar HPMC ve MC içeren matrikslerde değişik araştırmalar yapmışlardır. İlk olarak polimerin bulanma noktası, şişme kabiliyeti ve jel tabakası teşekkülü üzerine değişik ilaçların etkisini (95) incelemişlerdir, daha sonra HPMC jellerden propranolol hidroklorür ve tetrasiklin hidroklorür difüzyonunun gel konsantrasyonuna bağlı olduğunu ve jel konsantrasyonu arttığında jel bükümlülüğünün de arttığını bulmuşlardır (96) ve yine yaptıkları diğer bir çalışmada, ilaç salımı üzerine partikül boyutunun etkisini incelemişlerdir (97).

Bonferoni ve arkadaşları (98), HPMC' un aynı viskoziteye sahip 3 substitüsyonu (Methocel® K4M, E4M, F4M) kullanarak hazırladıkları matriks tabletlerde model madde olarak çözünürlüğü fazla olan diprophillin ve çözünürlüğü az olan asetazolamid kullanmışlardır. Polimerin reolojik özellikleri ile etken maddenin dissolüsyon profilleri arasında bir bağlantı kurmaya çalışmışlardır.

HPMC kuru şartlarda oldukça stabildir. Ayrıca pH 3-11 arasındaki solüsyonları da stabildir. Su geçirmez kaplarda serin yerlerde saklanmalıdır. Viskozitesi BPC' ye (99) göre 20°C de %2 lik sulu solüsyonlarına göre ifade edilir. HPMC bir günde en fazla 25 mg/kg alınabilir (80-82).

1.3. Oral Kullanılan Denetimli Salım Sağlayan Tabletlerin Kontrollü

Farklı yöntemlerle hazırlanan bu dozaj şekillerinin kontrolleri, in vitro ve in vivo olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır.

1. 3. 1. In Vitro Kontroller

Oral yolla alınan bir preparat mide-bağırsak sisteminden geçer ve bu sistemin başlıca bölümleri mide, ince bağırsak ve kalın bağırsaktır. İnce bağırsak duodenum,

jejunum ve ileumu kapsar. Mide-bağırsak sisteminin başlıca bölümleri anatomik ve morfolojik yönden olduğu kadar, salgıları ve pH yönünden de birbirinden farklılık gösterir.

Bu nedenle *in vitro* kontrollerdeki amaç, mide-bağırsak sistemindeki koşulları taklit etmektir, fakat günümüzde hiçbir *in vitro* yöntem bunu başarabilmiş değildir (3,22,100). Gerçekten de mide bağırsak sisteminin şartları kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bunun yanısıra kullanılan yöntemler dissolüsyon diye tanımlanan, *in vitro* çözünme deneyleridir. Bu yöntemde etken maddenin salım hızı deneysel olarak saptanır.

1.3.1.1. Salım Hızı Kontrollü

Oral kullanılan katı dozaj şekillerinde yapılan *in vitro* kontrollerin başında salım hızı testleri gelir. Amerikan Farmakopesi XXII iki çeşit salım hızı testini kabul etmiştir. Birincisi döner sepet, diğeri ise palet yöntemidir (80). Her iki salım hızı kontrolü için, mide-bağırsak sisteminde mevcut olan pH' lar (pH 1.2 ve pH 7.5) veya Farmakopelerin önerdiği çeşitli pH' lardaki tampon çözeltiler ile distile su, incelemeler için kullanılabilir (100-103). Aletin dönüş hızı 50-200 devir/dakika arasında, dozaj şekline göre ayarlanır.

Yapılacak *in vitro* test sonuçlarının *in vivo* sonuçları iyi yansıtabilmesi için, *in vitro* deney şartlarının *in vivo* ortamı mümkün olduğu kadar taklit etmesi istenir. Bu amaçla oral yoldan alınan bir dozaj şeklinin mide-bağırsak sistemi boyunca pH 1.2' den 7.5' e kadar farklı pH' lar ile karşılaştığı göz önüne alınarak yarı değiştirme "Half-Change" diye isimlendirilen bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde göre çözünürlük testine yapay mide sıvısı (YMS) ile başlanıp her saat başı bu sıvının yarısı alınıp yerine taze yapay bağırsak sıvısı (YBS) konur ve bu işlem 8 saate kadar uzanır (104,105). Böylece etken madde salım hızı testinin, mümkün olduğunca mide-bağırsak sistemini taklit etmesi sağlanmış olur. Ayrıca çözünme hızı çalışmalarında, ortamın yüzey gerilmelerinin maddenin çözünme hızı üzerinde etkileri incelenmiştir. Tingstad ve arkadaşları (106), mide-bağırsak sıvılarının yüzey gerilimlerini %0.05 lik polisorbata 80 çözeltileri kullanılarak temin etmişlerdir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda polisorbata 80'in stabilitesinin düşük olması nedeni ile polisorbata 20' nin % 0.01-% 0.02 lik çözeltisi kullanılması önerilmektedir (32).

Bu yöntemlerin yanısıra denetimli salım yapan dozaj şekilleri için NF XIV' de "Döner Şişe" yöntemi olarak isimlendirilen (107-109) bir yöntem ile, "sürekli akış hücresi" veya "kolon" yöntemi olarak isimlendirilen (110-114) diğeri bir yöntem de önerilmiştir.

1.3.2. İn Vivo Kontroller

Denetimli salım sağlayan sistemlerdeki amaç, etken maddenin organizmadan atılma hızına eşit hızda preparattan salınmasıdır. Buna göre ilacın vücutta elimine olma ve atılma hızını tespit için idrar ve kan gibi vücut sıvılarının analizleri önem kazanmaktadır (3).

Bir dozaj şekli hakkında son fikri edinmenin tek yolu in vivo kontrollerdir. İn vitro deneyler sonucunda ideal olduğuna karar verilen formülasyon üzerinde, ön in vivo deneylere geçilir. Burada yönetmelik gereği en az oniki kişi üzerinde denemeler yapılır, bu denemeler sonucu eğer pozitif çıkarsa, klinik denemeler yüzlerce kişi üzerinde yapılır.

1.3.2.1. Kan Verileri

Kan analizleri denetimli preparatlar hakkında kesin sonuçlar vermektedir. Fakat alınacak örnek miktarının azlığı, özellikle dozu düşük olan etken maddeler ile çalışılırken analiz zorlukları ortaya çıkarır. Bu yöntemde etken maddenin plazma düzeyini ölçmek için hassasiyeti çok yüksek olan (10^{-6} - 10^{-8} M) gaz ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (115-121) gibi aletlerin yanı sıra spektrofotometre, floresans spektrofotometre ve TDX Abbott sistem ile de çalışılmaktadır (122-125).

1.3.2.2. İdrar Verileri

Etken maddenin, idrardan atılma oranının, maddeden maddeye değişiklik göstermesi nedeniyle kan plazma düzeyi kadar belirgin bir karakteristik değildir. Ancak, unutulmaması gereken nokta, etken maddenin idrardan atılma hızının, kandaki etken madde miktarının bir fonksiyonu olduğudur (126-130).

Tüm bu çalışmaların sonunda, ideal olan durum, in vitro ve in vivo verilerin korelasyonunun sağlanmasıdır (131-138).

1.4. Salım Hızı

İN vitro yöntemlerin değerlendirilmesinde en önemli kavram etken maddenin salım hızıdır. Bir etken maddenin çözeltiye geçme hızına, salım hızı denir ve in vitro koşullarda çözünme ortamı olarak distile su, YMS, YBS veya farmakopelerde o' etken madde için önerilen çeşitli pH lardaki tampon çözeltiler kullanılmaktadır.

Salım hızı kuramları

Noyes ve Whitney (139), 1897 yılında kendi adlarıyla anılan ilk salım hızı denklemini belirtmişlerdir (Eşitlik 2).

$$\frac{dC}{dt} = k.S.(C_s - C) \quad (\text{Eşitlik 2})$$

Burada; dC/dt = Salım hızı

k = Sabite

S = Yüzeysel alan

C_s = Çözünen maddenin doymuluk derişimi

C = t zamanda ortamdaki derişimi

Salım hızı, derişim büyüklüğüne ($C_s - C$) bağlıdır. Hixson-Crowell (140) 1931 yılında, kendi adlarıyla anılan "Küp Kök Kanununu" ileri sürmüşlerdir. Bu kanuna göre salım hızında en önemli faktörler konsantrasyon, yüzeysel alan ve karıştırma. Bu araştırmacılar bir takım varsayımlarda bulunmuşlardır, buna göre;

a- Salım, çözünen katının yüzeyine dikey boyutta oluşur

b- Katı parçacıklar, çözünürken parçalanmazlar

c- Sıvı çalkalanması, katının her yerinde aynı güç ve şekildedir

d- Sıvı, hiçbir noktada durgun değildir.

Küp kök kanunu, salımın seyreltik koşullarda oluştuğu kabul edilerek denklem basitleştirilmiştir (Eşitlik 3).

$$K_c.t = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad (\text{Eşitlik 3})$$

Burada; K_c = Salım hızı sabitesi

W_0 = Başlangıçtaki madde miktarı

W = t anında kalan madde miktarı

Parrot ve arkadaşları (141) bu denkleme parçacığın şekil faktörünü de ilave etmişlerdir (Eşitlik 4).

$$K.a.t = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad (\text{Eşitlik 4})$$

Burada; K = Birim yüzeyden, birim zamanda salınan madde miktarı

a = Şekil faktörü

Bir grup araştırmacı, *in vitro* salım hızı apareylerinde, düşük karıştırma hızları kullanılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (110,112).

Kontrollü salım yapan preparatların salım hızı çalışmaları için önerilen kolon yöntemi için Langenbucher, Tingstad ve arkadaşları (142,143) tarafından yapılan detaylı incelemeler sonucunda aşağıdaki formüller geliştirilmiştir (Eşitlik 5 ve 6). Kolon yönteminde çözünme hızını saptayacak parametreler sıvının akış debisi Q ,

kolonun kesit alanı A , kolona konan etken madde miktarı M_0 dır. M_0 sabit tutulabileceğinden sistemi, akış hızı Q_A ve hücre yükü $M_{A,Q}$ tanımlar.

$$Q_A = \frac{Q}{A} \quad (\text{Eşitlik 5})$$

$$M_{A,O} = \frac{M_0}{A} \quad (\text{Eşitlik 6})$$

Langenbucher (142) bu sistemde dağılmayan granüllerin çözünmesini incelediği zaman aşağıdaki ilişkiyi bulmuşlardır (Eşitlik 7).

$$\sqrt[3]{\frac{M_t}{M_0}} = 1 - \frac{t}{T} \quad (\text{Eşitlik 7})$$

Bu eşitlikte: M_t = Herhangi bir t anında çözünmeden kalan etken madde miktarı (mg)

M_0 = Kolona konulan etken madde miktarı (mg)

t = Süre (dakika)

T = Salımın tamamlandığı süre (dak)

Ağabeyoğlu (49,53) yaptığı çalışmalarda, çözünmemiş madde yüzdesinin küp kökünü $(M_t/M_0)^{1/3}$ zamana karşı (t) grafiğe geçirildiğinde beklenildiği gibi eğimi $-1/T$ olan bir doğru değil, parabolik eğri elde edildiğini gördü, ancak bu eğride t ' nin üssünün 1'den farklı olması halinde doğru elde edilebileceğini gösterdi. Bu kinetik model $(bt)^a$ kinetiği olarak ifade edilmiştir (Eşitlik 8).

$$\sqrt[3]{\frac{M}{M_0}} = 1 - (bt)^a \quad (\text{Eşitlik 8})$$

Ağabeyoğlu (53) terimlerin yerini değiştirip, doğal logaritmasını alarak eşitlik 9' u elde etmiştir. Eşitlik 9' da $y = \ln\left[1 - \sqrt[3]{M/M_0}\right]$, $x = \ln t$ 'ye eşit olan $y = ax + a \ln b$ şeklinde bir doğru denklemi elde edilir, şekil faktörü olan a eğimi veririrken, hız sabiti ile ilgili bir parametre olan b değeri eğrinin ordinatı kestiği noktadan hesaplanabilir.

$$\ln\left[1 - \sqrt[3]{M/M_0}\right] = a \ln t + a \ln b \quad (\text{Eşitlik 9})$$

Higuchi (144) yaptığı çalışmalar sonucunda kendi adıyla anılan eşitliği (Eşitlik 10) türetmiştir.

$$100 - m = k_d \sqrt{t} \quad (\text{Eşitlik 10})$$

Burada, t = Zaman
 m = % çözünmeden kalan ilaç
 k_d = Higuchi salınma hız sabitesi (zaman $^{-1/2}$)

RRSBW kinetiği, kullanılan diğer bir kinetik modeldir. Bu kinetik model eşitlik 11 ile ifade edilir (49,111).

$$\log[\ln\{1/(1-\phi)\}] = \beta \log \tau - \beta \log \tau_d \quad (\text{Eşitlik 11})$$

Burada : ϕ = Etken madenin salım yüzdesi
 β = Şekil faktörü
 τ_d = Etken maddenin % 63.2' sinin salımı için geçen süre
 τ = Süre

Burada; $y = \log[\ln\{1/(1-\phi)\}]$ ve $x = \log \tau$ eşitlendiğinde,

$$y = \beta x + \alpha \quad (\text{Eşitlik 12})$$

şeklinde bir doğru denklemi oluşur.

Burada, $\alpha = -\beta \log \tau_d$ olup, β ise doğrunun eğimidir.

Salım hızı sıfırcı ve birinci derece kinetiklerine de uygulanmaktadır (113,145). Sıfırcı derece kinetik için eşitlik 13 verilir.

$$m = m_0 - k_r^0 t \quad (\text{Eşitlik 13})$$

Birinci derece kinetik için ise; (Eşitlik 14)

$$\frac{m}{m_0} = e^{-k_r^0 t} \quad (\text{Eşitlik 14})$$

Her iki eşitlikte de m_0 = Başlangıçtaki etken madde miktarı,

m = Herhangi bir t anındaki kalan madde miktarını verir.

Hopfenberg (146) yaptığı çalışmalar sonucunda tabaka, silindirik ve küresel matriks denklemlerini geliştirdi. (Eşitlik 15).

$$\frac{m_t}{m_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{k_0 t}{C_0 a}\right)^n \quad (\text{Eşitlik 15})$$

Bu eşitlikte: m_∞ = Toplam etken madde miktarı (mg)

m_t = Herhangi bir t anında çıkan etken madde miktarı (mg)

C_0 = Başlangıç anındaki etken madde derişimi (mg/mL)

k_0 = Hız sabiti

a = Küre ve silindir için yarı çap, tabaka için kalınlığın yarısı

n değeri; n=1 için tabaka, n=2 için silindir, n=3 için ise küresel matris söz konusudur.

1.5. Hidrojel Matrislerden İlaç Salım Kinetikleri

Hidrojel, dehidrate haldeyken camsı görünümlü hidrofilik ağı polimerlerdir. Suyun varlığında, hidrojel elastik jeller haline geçerek suyun önemli bir kısmını absorplarlar. 20 yıldan daha uzun bir süreden beri sentetik hidrojel ilaç salım sistemlerinden yumuşak kontakt lenslere kadar çeşitli biyomedikal uygulamalarda yaygın bir kullanım alanına sahiptir (147-150).

Hidrojel, inert olmaları ve biyolojik yönden iyi uyum göstermelerinin yanısıra, özellikle farmasötik preparatların kontrollü salımında uygun bir ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmaktadır. Hidrojel suda şişebilme ve çapraz bağlanma sıklığına bağlı olarak sulu ortamlarda ilaç salımını kontrol edebilme özelliğine sahiptir.

Hidroksipropilmetilselüloz oral kontrollü salım yapan sistemler için esas olarak kullanılabilen bir selüloz eteridir (151-154). Aldeman ve arkadaşları (151) HPMC matrislerden uzatılmış salımı tanımlamışlar ve suyla temas edildiğinde polimerin hidrasyonu ile oluşan jel tabakadan ilacın salımının iki mekanizmayla kontrol edildiğini tespit etmişlerdir. Suda çözünen ilaçlar jelatin tabakadan difüzyon ve jelatinin erozyonu ile salıverilmektedir. Halbuki zayıf çözünen ilaçların salımı sadece jel tabakanın erozyonu ile olmaktadır.

Birçok uygulamanın yanısıra özellikle oral kontrollü sistemler için ilaç yüklü hidrojel, dozaj şekli ve stabilitesi nedeniyle kullanımdan önce kuru ve camsı halde bulunurlar. Başlangıçtaki camsı sistem uygun bir ortam içerisine yerleştirildiğinde sıvının molekülleri belli bir hızla hareket eder (v) ve camsı bölge içerisine difüze olmaya başlar. Camsı sistemde sıvı moleküllerin varlığı, polimer moleküllerinin sırası ve dönüş oranının artması nedeniyle oluşan gerginliğe neden olur. Suda çözünen ilaçların dehidrate hidrojel matrislerden salımı, suyun absorpsiyonu ve aynı anda ilacın desorpsiyonuyla şişme kontrollü difüzyon mekanizmasıyla oluşur (150). Böylelikle dağılmış halde ilaç içeren camsı bir hidrojel matris suyun penetrasyonu ile polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı düşer. Aynı zamanda çözünmüş ilaç, dış salım ortamına bu şişmiş kauçuk bölge boyunca difüze olur.

Camsı hidrojel içerisinde suyun sorpsiyonu, hidrojin camı geçiş sıcaklığıyla ilgili deneysel temperatüre ve çözücü ile hidrojin termodinamik uygunluğuna bağlı olarak Fick' in 2. yasasına göre olur. Eğer termodinamik uygunluk müsait ise, camı geçiş sıcaklığı (Tg) deneysel sıcaklığın altına düşecektir ve kauçuğumsu duruma gelen hidrojel büyük bir yayılma gösterecektir. Camı halden kauçuğumsu hale geçen şişmiş polimerin gevşeme oranına bağlı olarak, şişme işlemi ve buna bağlı ilacın salımı Fick kanununa ya da non-Fick kanununa uyan bir davranış gösterir. Fick difüzyonu, özellikle polimerik bir tabakadan hem ön yüzeyden difüze olma miktarına hem de penetre olma miktarına bağlı zamanın karekökü ile karakterize edilir. Diğer taraftan polimerin gevşeme hızıyla tanımlanan transportun ikinci yasası hem difüze olma, hem de şişmiş yüzeye penetre olma miktarına bağlı olarak zamana bağlı bir lineerlik gösterir. Fick difüzyon hızı ve polimer serbestleşme hızının karşılaştırıldığı çoğu durumlarda, çoğunlukla non-Fick olarak isimlendirilen kural dışı difüzyonun oluştuğu ara durumlar söz konusudur (4).

Çözücünün harekete geçirdiği bir polimerden, etken maddenin difüzyonu üzerinde makromoleküler gevşemelerin etkisi araştırılmıştır. Bir faz değişimine bağlı kütle transfer problemleri "Stefan problemleri" veya "yer değiştirme problemleri" diye bilinir. Bu problemlerin bir temel özelliği fazları ayıran yüzeyin hareketli olmasıdır. Hareketli sınır içeren polimer matrikslerden difüzyonal ilaç salım analizi Lee (155), Rudolph (156,157) Peppas ve arkadaşları (158) tarafından incelenmiş ve matematiksel ifadeler verilmiştir.

Camsı bir polimer içerisinde etken madde dağıtılmış veya çözünmüş olarak bulunmaktadır. İlaç polimer fazdan difüze olamaz. Ancak çözücü matrikse girince polimer şişer, camı geçiş sıcaklığı deney sıcaklığının altına düşer ve şişen polimer ilacın difüzyonuna izin verir (4). Camsı bir polimer tabakasından çözücü difüzyonuyla aynı anda fakat ters yönde ilaç salımı eşitlik 16 ile ifade edilebilir. Ayrıca Fick difüzyonundan sapan ve non-Fick difüzyonuna uyan (anomalous) polimerik sistemlerden ilaç salımını tanımlamak için bir çok araştırmacı Peppas' ın geliştirdiği (159) aşığıdaki basit ilişkiyi kullanmışlardır (151-154).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (\text{Eşitlik 16})$$

M_t/M_∞ = Herhangi bir t anında serbestleşen ilaç miktarı

t = Salım zamanı

k = Sistemin karakteristik sabiti

n = Salım mekanizmasını belirten üssel bir ifade

n= 0.5 olduğunda Fick difüzyon mekanizması gözlenir ($\sqrt{\text{zaman}}$)

n > 0.5 olduğunda non Fick difüzyon davranışı gözlenir (anomalous)

$n=1$ olduğunda yani sabit bir geometrik şekle sahipse ilacın salımı 0. dereceden salım kinetiğiyle olur (transport mekanizmasının 2. yasası).

Doğal olarak M/M_{∞} difüze olan veya salınan fraksiyonun tarifi için mümkündür.

Ford ve arkadaşları (152-154) HPMC matriks tabletlerden ilaç salımı üzerine formülasyon faktörlerinin etkisini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada dissolüsyon profili, prometazin hidroklorür, aminofilin ve propranol hidroklorür için Higuchi modeli (160,161) kullanıldığında düz bir eğri vermiştir. İndometazin gibi çözünürlüğü az olan bir ilaçta ise bu eğri sigmoidal olmuştur. Yine Ford ve arkadaşlarının (162) yapmış oldukları başka bir çalışmada HPMC matriksten 7 ilacın dissolüsyon bulgularını kullanarak salım mekanizmasını, zamanın üssel bir ifadesi olarak (t^n) hesaplamışlar ve dissolüsyon bulgularını lineer olarak elde etmişlerdir. Bu çalışmada tablet şeklinin, ilaç tipinin ve seyrelticinin, salım hızı üzerine etkisini incelemişlerdir. İndometazin ve diazepam gibi çözünürlüğü zayıf ilaçlar için n değerini 0.90 ve 0.82 olarak hesaplamışlar ve sıfırıncı dereceye yakın bir salım elde edildiğini göstermişlerdir.

Higuchi modelinde, basınca maruz bırakılmış hidrofilik matrikslerden ilaç salımı önce suyun sistem içine girmesi (penetre olması), daha sonra polimerin hidrate olması, etken maddenin çözünmesi ve son olarak şişmiş matriksten ilacın difüze olması şekliyle olur. Etken maddenin çözünürlüğü az ise polimer hidrate olunca etken madde tamamen çözünmeyecek ve difüzyon doymuş solüsyondan başlayacaktır. Higuchi (160) tabletin tek yüzeyinden suda çözünürlüğü zayıf ilaçların salımını tanımlamak için Eşitlik 17'yi kullanmıştır.

$$\frac{W_r}{t^{1/2}} = S \left[D' \varepsilon C_s \left(\frac{2W_0}{V} - \varepsilon C_s \right) \right]^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 17})$$

W_r = t zamanında çözünen madde miktarı

W_0 = İlacın dozu

S = Etkili difüzyon alanı

V = Hidrate matriksin etkili hacmi

C_s = Etken maddenin serbestleşme alanındaki çözünürlüğü

ε = Hidrate matriksin porozitesi

D' = Hidrate matriks içindeki ilacın zahiri difüzyon sabitesi

Bununla birlikte, ilaç fazla çözünürlüğe ve matriks hidrate olduğunda fazla dissolüsyona uğruyorsa eşitlik 18 sözkonusu olmaktadır (161).

$$\frac{W_r}{t^{1/2}} = 2W_0 \left(\frac{S}{V} \right) \left(\frac{D'}{\pi} \right)^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 18})$$

Basınca maruz bırakılmış hidrofilik matrikslerden ilaç serbestleşmesini ölçmek için eşitlik 17 ve 18' in türetilmesiyle yapılan varsayımlarda denklemlerin sağ tarafının sabit tutulması gerekir.

Lapidus ve Lordi (163) tarafından yapılan bir çalışmada hidrate HPMC matriksten çözünen ve çözünmeyen ilaç etken maddeleri için Higuchi eşitliğinin geçerli olup olmadığı test edilmiştir. Aynı çalışmada Higuchi eşitliğinin test edilmesinin yanı sıra ısının, ilave edilen seyrelticilerin ve polimer cinsinin, tabletin tek yüzeyinden ve tabletin tümünden salıverme şekillerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, serbestleşen ilacı tam ve doğru olarak ölçmek için deney şartları önceden saptanmıştır. Çünkü serbestleşme ortamındaki ilaç konsantrasyonu, tabletteki konsantrasyonla karşılaştırıldığında önemsizdir. Ayrıca serbestleşen ilaç miktarı başlangıç dozunun %30'undan azdır. Bu durum Higuchi 2 denkleminde belirtilen sınırlamaları doğrular (161). Eşitlik 18 deki S ve V terimleri tabletin sulu bir ortama batmadan önceki yüzey alanı ve hacmine göre daha büyüktür. Bu da matriksin hidrasyon sonucu şişmesinden ileri gelir.

Lee (164) yapmış olduğu bir çalışmada hidrojel matriksten ilaç salım kinetiklerini hem deneysel hemde teorik olarak açıklamaktadır. Yaptıkları çalışmada hidrojel ilaç taşıyıcılarının şişme hareketi üzerine ilaç konsantrasyonunun etkisini incelemişlerdir. Yine Lee ve arkadaşlarının (150,165) yapmış oldukları başka bir çalışmada, heterojen olarak dağılmış ilacın camsı hidrojel boncuklardan sabit ilaç salımını tanımlamak için yeni bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bunun sonucunda, doyurulmuş ilaç deposu olmaksızın sabit bir ilaç salım hızına ulaşmışlardır.

Şişebilen sistemlerde madde salımı çözücü girişi ile kontrol edilir ve bu iki yolla olur;

- 1- Polimer içine penetrantın difüzyonu
- 2- Penetrantın varlığına cevap olarak polimerin gevşemesi

Bu iki işlem birleştirilebilir. λ ile karakterize edilen relaksiyon zamanı ile, θ ile karakterize edilen difüzyon zamanı, difüzyonal Deborah sayısı olarak isimlendirilir ve bu da viskoelastik sıvılarda akışın izlenmesiyle tanımlanır. λ ve θ değeri temperaturun ve çözücü konsantrasyonunun genel bir fonksiyonu olduğundan polimer için Deborah sayısı değeri, penetrant difüzyon işlemi boyunca değişir.

Vrentas ve arkadaşları (166) eşitlik 19'da Deborah difüzyon sayısını tanımlamışlardır.

$$(DEB)_D = \lambda_m / \theta_D \text{ (Eşitlik 19)}$$

$(DEB)_D$ = Deborah difüzyon sayısı

λ_m = Polimer/solvent sisteminin relaksiyon ortalaması

$\theta_D = L^2/D_S$ ile tanımlanan karakteristik difüzyon zamanıdır

L = Örneğin kalınlığı

D_S = Çözücü difüzyon katsayısı

Bu gibi durumlar, örneğin genişlemesi ve temperatur transport mekanizmasını saptamada önemli bir faktördür. $(DEB)_D \ll 1$ veya $(DEB)_D \gg 1$ olduğunda ya kauçuğumsu ya da camsı durumda Fick difüzyonu meydana gelir. $(DEB)_D \approx 1$ olduğunda Case II transportu polimerin gevşemesine ve Fick difüzyonunun relatif etkisine bağlı olarak gerçekleşir.

Polimer matriksten difüzyon yoluyla ilaç salım mekanizmasını matematiksel ve fiziksel olarak ifade eden S_w genişleme sayısı veya şişme arayüzey sayısı aşağıdaki şekilde tanımlanır(167).

$$S_w = v\delta(t)/D \quad (\text{Eşitlik 20})$$

v = Şişmiş yüzeye penetrasyon hızı

$\delta(t)$ = Şişen fazın zamana bağlı kalınlığı

D = Şişen fazda ilaç difüzyon katsayısı

$S_w \ll 1$ olduğunda şişmiş bölge boyunca ilaç difüzyon hızı camsı/kauçuğumsu yüzey ilerlemesinden daha hızlıdır (difüzyonal hareket penetrant hızından daha büyük olduğunda) ve ilaçlar için sıfırıncı derece salım kinetiği beklenir. Bu sistemlerde ilaç serbestleşmesi ve şişme orantılıdır. Hopfenberg ve Hsu (168) Case II şişmesine maruz kalan camsı bir polimer sisteminde yukarıda bahsedilen teoriyi deneysel olarak göstermişlerdir. $S_w \gg 1$ olduğu durumlarda şişme yüzeyindeki ilerleme ilaç difüzyonundan daha hızlıdır. Bu yüzden Fick salımı izlenecektir. $S_w \approx 1$ olduğunda non-Fick ilaç salımı izlenir. $(DEB)_D$ ve S_w çeşitli difüzyon mekanizmaları için kavramsal olarak hesaplanabilir. Sadece çok az durumda S_w deneysel olarak hesaplanmıştır (167).

Şişme arayüzey sayısı difüzyonal Deborah sayısı hesaplanarak şişmiş sistemlerden salım hızı tahmin edilir. Davidson ve Peppas (169) % 0.5 teofilin içeren poli(2-hidroksietilmetakrilat ko-metil metakrilat) ko-polimeri kullanılarak bu teoriyi deneysel olarak doğrulamışlardır.

Yukarıda bahsettiğimiz salım mekanizması ve difüzyonun saptanması için ilaç salım mekanizmasına bağlı S_w ile diğer kriterler Tablo 3 de özetlenmiştir (159,164).

Eşitlik 16, camsı bir polimerden Fick yasasına uymayan transport (Case II) ve Fick yasalarına göre difüzyonla salım mekanizmalarının birleştirilmiş halidir. "n=1" ise ilacın salım hızı zamandan bağımsızdır. Bu durum sıfırıncı derece kinetiğine uygundur.

Tablo 3 de n sabitesinin alabileceği değerler ve bunlarla ilişkili transport mekanizmaları görülmektedir.

Tablo 3: Polimerdeki difüzyon özellikleri

Tipe	$M/M_{\infty} = k't^n$	$(DEB)_{\Gamma}$	S_w	Zamanın fonksiyonu olarak hız (dmt/dt)
Fick difüzyonu	$n = 0.5$	« 1 veya » 1	» 1	$t^{-0.5}$
non - Fick difüzyonu (kural dışı)	$0.5 \leq n \leq 1$	≈ 1	≈ 1	t^{n-1}
Case II transportu	$n = 1$	≈ 1	« 1	sıfırıncı dereceden salım (zamandan bağımsız)
Super Case II	$n > 1$			t^{n-1}

Eşitlik 16, difüzyon katsayısının konsantrasyondan bağımsız olduğu sistemlerde kullanılmaktadır. Film tabakasından salımda, formüldeki "n" sabitesi transport mekanizması hakkında bilgi verir. Aynı eşitlik küre ve silindir şeklindeki dozaj şekillerinden ilaç salımını incelemek için de kullanılabilir. Ancak bu şekillere sahip sistemlerde sadece sıfırıncı derece salımın söz konusu olup olmadığı ($n=1$) ya da sıfırıncı derece salıma yaklaşıp yaklaşmadığı belirlenebilir. Tablo 3 de verilen Case II transportu, geometrik faktörler nedeni ile küre ve silindir şeklindeki dozaj formlarında görülmez. Bu nedenle küre ve silindir şeklindeki dozaj formlarında $n=1$ olması basit olarak Fick yasasına uymayan transportu ifade eder (46,159).

Salım verilerinin incelenmesinde eşitlik 16'nın kullanılabilmesi için % 95 güvenilirlik sınırları içinde tekrarlanabilir sonuçların alınması zorunludur.

Lee (165) yaptığı bir çalışmada zamana bağlı ilaç difüzyon katsayısını aşağıdaki şekilde ifade etmiştir.

$$D(t) = D_{\infty} (1 - e^{-kt}) \quad (\text{Eşitlik 21})$$

D_{∞} = İlaç difüzyon katsayısı

k = Spesifik polimer -ilaç - bileşiminin gevşeme değişmezi

Ford ve arkadaşları (152) HPMC matriks hacmi ve ilaç salımı arasında genel bir ilişkiyi eşitlik 20 de vermiştir.

$$R = M \left(\frac{1}{W} \right) + C \quad (\text{Eşitlik 22})$$

R = Higuchi salım hızı (% min^{-1/2})

M = Eğim

W = HPMC ağırlığı

W= HPMC ağırlığı

C = Hacim

Camsı polimerde varolan difüzyon teorilerinin çoğu solvent olarak isimlendirilen tek bir penetrantın transportuyla ilgilidir. Non - Fick (kural dışı) sorpsiyon kinetiklerinin gözlemlendiği çeşitli durumların izahı 10 senedir önemli bir ilerleme kaydetmiştir. Bu yaklaşım aşağıda bahsedilen 3 katagori altında genelleştirilmektedir.

1) Isı yayım modeli ile difüzyon (170,171)

2) Differensial şişme kuvveti modeli (172) = süper case II nin izlendiği durum

3) Moleküler gevşeme modeli (173,174,175) = iki safhalı sorpsiyon işlemi

Şişme özelliğine sahip matriks sistemlerde, salım mekanizması, tablet relaksasyonu ve ilaç difüzyon oranının relatif etkisine bağlıdır. Bu iki oranın ayarlanmasıyla, hem salım mekanizmasını hemde salım hızını kontrol etmek mümkündür. Colombo ve arkadaşlarının (176) yapmış oldukları bir çalışmada, HPMC ile hazırladıkları matriks sistemleri su geçirmez bir polimer ile (CAP %12 a/h) tabletin ilk olarak tek yüzeyini ardından iki yüzeyini kaplamışlar ve kapsız tabletlere göre gevşeme oranındaki değişikliği gözlemişlerdir. Şişebilen sistemlerden ilaç salımının şişme süresince yüzey alanındaki artmayla direkt ilgili olduğu gözlenmiştir. Papadimitriou ve arkadaşları (177) yine HPMC ile hazırladıkları silindirik matriks tabletlerin bu sefer tablet kenarlarını ve tabletin iki yüzeyini su geçirmez bir polimer ile (erimiş sert parafin) kaplamışlar ve tabletlerin şişme özelliklerini kapsız tabletlere göre karşılaştırmışlardır. Her üç tablette de şişme boyutunu (d) hesaplamışlardır.

$$\theta^{d/3} = V_{gel} / V_{kuru} \equiv Q \text{ (Eşitlik23)}$$

Kapsız tablette şişme boyutu $d = 2.91$, yüzeyi kaplı tablette 2.77 ve kenarı kaplı tablette 2.87 olarak hesaplanmıştır.

Şişebilen kontrollü sistemler pH dan etkilenmektedir. Peppas ve Peppas (178) 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) kopolimerini kullanarak hazırladıkları matriks tabletlerin pH ya bağlı ilaç salım mekanizmasını incelemişlerdir. Deborah ve şişme arayüzey sayısını, bu difüzyonla salım hareketinin analizi için kullanmışlar, hazırladıkları polimer matriks sistemler içine pH 8 ve 9 daki tampon çözelti içinde çözüldürülmüş etken maddeleri (teofilin ve proksifilin) yüklemişler ve etken maddenin salım mekanizmasını pH sı 6 ve 8 olan tampon çözeltilerde incelemişlerdir. Sonuçta sıfırıncı derece ve sıfırıncı dereceye yakın salım profilleri elde etmişlerdir. Shah ve arkadaşları (179) poli(2-hidroksietilmetakrilat-ko-4-karboksi sitiren), P(HEMA-4CS) hidrojelini kullanarak hazırladıkları matriks sistemler ile pH 11 de sıfırıncı dereceden bir salım profili elde etmişlerdir.

Polimer konsantrasyonu ve viskozitesi, HPMC' a ilave edilen yardımcı maddelerin tipleri ve oranları, ilaç salım hızını değiştirebilir (162,180). Genelde formülasyon ve imalat faktörleri hem kinetik hem de mekanik olarak ilaç salımını etkiler. Hidrojel sistemlerden ilaç salım mekanizması, ki bu mekanizma viskoz haldeki kauçuğumsu bölgeye (jel tabakası) suyun penetrasyonu ve polimerin gevşemesi ile oluşur ve detaylı olarak araştırılmıştır. Bu kauçuğumsu bölge, ilaç difüzyonuna karşı koyan viskozite veya matriks erozyonu ile ilaç salımını kontrol eder (181). Difüzyon yoluyla bu jel tabakadan suda çözünen ilaçların geçişi zamanın karekökü ile orantılıdır, ve aşağıdaki eşitlik ile tanımlanır.

$$Q = k' \sqrt{D_a t} = k \sqrt{t} \quad (\text{eşitlik 24})$$

Q = t anında salınan ilaç miktarı

D_a = Kauçuğumsu bölge boyunca ilaç difüzyon katsayısı

k' , K = Kinetik sabite

Salım profilini ayarlama, matriks içindeki HPMC konsantrasyonunun oranını ayarlama en yaygın yaklaşımdır. Shah ve arkadaşlarının (182) yapmış oldukları bir çalışmada amaçları, değişik polimer oranı kullanarak hazırlanmış formülasyonlarda eşitlik 24 ile ifade edilen salım profilini elde etmek olmuştur. Araştırmacı belli zaman içinde ilaç salımının, matriks içindeki polimer konsantrasyonu ile direkt ilişkili olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, değişik polimer konsantrasyonları kullanarak yapmış olduğu formülasyonlardaki deneysel bulguların tümünün eşitlik 24 e uyduğunu göstermiştir. Burada ilaç salım kinetikleri zamanın kare kökü ile orantılıdır. Ayrıca araştırmacılar elde ettikleri sonuçları lineer regresyon analizi kullanarak belli zaman içindeki polimer konsantrasyonu, ilaç salımı arasındaki ilişkiyi de açıklamıştır. Kullandıkları her iki model madde için de (teofilin, klorfeniramin maleat) iki ayrı eşitlik elde etmişlerdir.

$$Q = \left(\frac{1.034}{\sqrt{C_p}} - 14.603 \right) + \left(2.355 + \frac{1.413}{\sqrt{C_p}} \right) \sqrt{t} \quad (\text{eşitlik 25})$$

$$Q = \left(\frac{3.498}{\sqrt{C_p}} - 19.118 \right) + \left(2.668 + \frac{1.128}{\sqrt{C_p}} \right) \sqrt{t} \quad (\text{eşitlik 26})$$

Böylelikle değişik polimer konsantrasyonlarında, HPMC matrikslerden ilaç salımını tahmin etmek mümkün hale gelmiştir.

HPMC un değişik konsantrasyonlarıyla hazırlanan, matriks sistemlerden ilaç salımını tahmin etmede birçok teori kullanılmaktadır.

1. Salınan ilaç miktarı zamanın karekökü ile orantılı ise, eşitlik 16 geçerlidir
2. Kauçuğumsu bölgedeki ilacın difüzyon katsayısı, şişmiş bölgenin tortusitesi ile ilgilidir ve bu durumda eşitlik 27 geçerlidir.

$$D_a = \frac{\varepsilon}{\tau} \quad (\text{eşitlik 27})$$

ε = Şişmiş tabakanın porozitesi

τ = Şişmiş tabakanın tortusitesi

3. Şişmiş tabakanın tortusitesi polimerin hidratasyon derecesine bağlıdır. Buda direkt olarak matriks içindeki polimer konsantrasyonu (C_p) ile orantılıdır ve eşitlik 28 ile ifade edilir.

$$\tau = \beta C_p \quad (\text{eşitlik 28})$$

β = kinetik sabite

4. Şişmiş tabakanın porozitesi sabit bir değerdir. Bu nedenle eşitlik 16 aşığıdaki şekilde modifiye edilebilir.

$$Q = \alpha \sqrt{\frac{t}{C_p}} \quad (\text{eşitlik 29})$$

α = Kinetik sabite

1.6. Matriks Tabletlerde İlaç Salımı Üzerine Şekil Faktörünün Etkisi (183- 195)

Matriks sistemlerde sıfırncı dereceden kinetiğe, dolayısıyla sabit serbestleşme hızına ulaşılması için, matriksin özel geometrik şekilde hazırlanmasıyla gerçekleşeceği düşünölmüştür. Difüzyon uzaklığının artmasıyla serbestleşme hızındaki azalmanın, uzaklığa bağlı olarak serbestleşme yüzeyinin arttırılarak giderilebileceği düşüncesinden hareketle, değişik geometrik şekillerde matriksler hazırlanmıştır. En iyi sonuçlar yalnızca iç yüzeyinden serbestleşmenin olduğu silindirik bir şekilde ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü serbestleşme için bırakılmış diğer yüzeyleri ilacı geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilmiştir.

İdeal aşınan ilaç taşıyıcı sistemlerde, serbestleşmenin yalnızca polimer matriksin düzensiz aşınması ile gerçekleşmesi istenir. Bu sistemlerde aşınma hızı yalnızca yüzey alanının fonksiyonudur. Silindirik, küresel ve film şeklindeki matrikslerden, ilaç serbestleşmesi, bu ideal durumlar için modellenmiş ve çözümlerden, üç geometrik şekildeki serbetleşmeyi ifade etmekte kullanılan aşığıdaki denklem elde edilmiştir.

$$M_t / M_\infty = 1 - [1 - k_0 t / c_0 a]^n \quad (\text{eşitlik 30})$$

k_0 = Aşınma hız sabiti

a = Küre ve silindir için yarıçap ve film için kalınlığının yarısı

n = Şekil faktörü (küre için 3, silindir için 2, film için 1)

Modelde kenar ve uç etkiler göz önüne alınmamıştır. Dikkat edileceği gibi yalnızca $n = 1$ olduğu film geometrisinde ilaç serbestleşmesi sıfıncı derecedendir. Küre ve silindir şekillerinde ise serbestleşme hızı azalmaktadır. Küre, silindir ve içi boş iki ucu kapatılmış silindirlerin düzensiz aşınması incelenmiştir. Başlangıç silindirin boy/çap oranı sıfıra yaklaştıkça, sistem geometrisi düz tabaka gibi davranmakta, dolayısıyla serbestleşme hızı sıfıncı dereceden kinetiğe uymaktadır. İçi boş iki ucu kapatılmış silindirler için türetilen denklemlerin çözümünde yine sıfıncı dereceden kinetik ifadeler verilmiştir.

Etkin maddenin çözünme hızı sistemin yüzey alanına bağlıdır. Dolayısıyla etkin maddenin çözünürlüğü sabit bir değer olduğuna göre, ilacın serbestleşme hızının sabit olabilmesi için sindirim kanalından geçiş sırasında sistemin şeklini koruması, yani aşınmaya uğrayan yüzeyin alanının değişmemesi gerekir. Oysa sistem örneğin tablet, aşınma sonucu giderek küçülür. Yüzey alanındaki bu küçülmeyi en aza indirmek için tabletin geometrik şekli uygun seçilmelidir. Yüksekliği az, çapı geniş bir disk veya ince levha şeklindeki sistemlerle bu amaç gerçekleştirilebilir.

Xu ve Lee (183) yapmış oldukları çalışmada yüzeyi aşınabilen değişik geometrik şekilli polimer matrikslerden programlanabilir ilaç salımının matematiksel izahını aşağıdaki şekilde yapmışlardır (eşitlik 31).

$$\frac{M}{M_\infty} = \frac{\int_{a-Bt}^a f(x)^n dx}{\int_0^a f(x)^n dx} \quad (\text{eşitlik 31})$$

$n = 0$ düz levha için

$n = 1$ silindir için

$n = 2$ küre için; verilmiştir.

$M = t$ anında salınmış miktar

M_∞ = Total salınan miktar

a = Örnek yarı çapı

B = Yüzey erozyon hız sabiti

$f(x)$ = Başlangıçtaki ilaç dağılımı

Silindirik veya küresel şekilli dozaj şekilleri için, düz levha şeklindeki dozaj şekli ile aynı salım hızını sürdürmek için yüklenmiş ilacın yüzeye doğru azalması gerekir.

Ford ve arkadaşları (162) yapmış oldukları çalışmada, hazırladıkları HPMC K15M matriks tabletlerden ilaç salımı üzerine bir çok faktörün etkisini incelemenin yanısıra şekil faktöründe etkisini incelemişlerdir. Prometazin hidroklorür içeren matriks tabletler iki değişik geometrik şekilde hazırlanmıştır. Bunlardan ilki düz yüzeyli diskler diğeri ise konkav şeklindeki farmasötik dozaj şeklidir. Her iki tabletinde yüzey alanları hesaplanmış düz yüzeyli tabletler üç değişik basınçta basılmış ve konkav şekilli tabletler ile salım profilleri karşılaştırılmıştır. Aynı ağırlığa ve aynı formüle sahip, prometazin hidroklorür tabletlerin salım hızı üzerine tablet şekli ve boyutunun etkisi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4: 25 mg promethazin hidroklorür içeren tabletlerden etken madde salım hızı üzerine tablet şeklinin etkisi

Şekil	Çap (inc)	Basınç (MN.m ⁻²)	Yüzey alanı (mm ²)	Salım hızı (%dak ^{-1/2})
Düz yüzey	0.5	392	295.8±4.3	5.99
Düz yüzey	0.375	890	197.9±0.1	4.61
Düz yüzey	0.25	1580	162.4±0.8	4.13
Konkav	0.375	890	179.1±0.6	4.23

Kontrollü salım yapan polimerik sistemlerden, genel katı salımı tanımlamak için basit bir ilişki türetilmiştir (Eşitlik 16). Görülmüştür ki bu eşitlik düz yüzeyli, silindirik, küre ve disk tabletlerden salım mekanizması ne olursa olsun etken maddenin salımını tam anlamıyla tanımlayabilmektedir. Ritger ve Peppas' ın (184) yaptıkları bir çalışmadaki amaçları difüzyonel eksponenti (n) ve bu eşitliğin önemini araştırmaktır.

Tablo 5: Değişen geometri kontrollü salım sistemlerinden difüzyonel salım mekanizması ve difüzyonel exponent

Difüzyonel eksponent, n			İlaç salım mekanizması
İnce filim	silindir	küre	
0.5	0.45	0.43	Fick difüzyonu non-Fick transportu sıfırıncı derece
0.5<n<1	0.45<n<1	0.43<n<1	
1.0	1.0	1.0	

Tabletler için Fick yasası tabletin görünüş oranına örneğin, çap/kalınlık oranına bağlı olarak $0.43 < n < 0.5$ arasında tanımlanabilir. Geniş dağılımlı küresel partiküllerden ilaç salımı için n değeri dağılım genişliğine bağlıdır.

Farhadieh ve arkadaşları (185,186) Higuchi yasasından sapmanın tabletin geometrik şeklinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Coby ve arkadaşları (187,188) matriks tipi tableten etken maddenin salım kinetiği üzerine şekil faktörünün etkisini incelemişler ve aşağıda verilen denklemleri ortaya koymuşlardır (Eşitlik 32). Yaptıkları çalışmada geometrik şeklin Higuchi yasasından sapma üzerine etkisini ayrıntılı olarak incelemişlerdir. Cobby ve arkadaşlarının (188) yaptığı bir çalışmada, salisilik asit ve efedrin içeren iki farklı formülasyonu, homojen çözünmeyen bir matriks olan stearyl alkol ile hazırlamışlardır. Salım profillerinin hem silindirik hem de bikonveks tabletler için nonlinear bir ifade ile tanımlanabileceğini bulmuşlardır. İlaç salım hızı tablet şekliyle önemli oranda değişmektedir. Aynı araştırmacılar daha önceki çalışmalarında (187), kübik şekle sahip yavaş salımlı matriks tabletlerden ilacın dissolüsyon kinetiklerini tanımlamışlardır.

$$f_t = G_1 K_r t^{1/2} - G_2 (K_r t^{1/2})^2 + G_3 (K_r t^{1/2})^3 \quad (\text{Eşitlik 32})$$

$f = t$ anında salınan ilaç miktarı

$K_r =$ salım hız sabiti

$G_1, G_2, G_3 =$ Çalışma şartlarında tabletin şekline bağlıdır (şekil faktörü).

Küresel, silindirik ve bikonveks tabletlerin şekil faktör değerleri tablo 6 da gösterilmiştir (187). İlk iki şekil için şekil faktörleri sabittir ve tabletin başlangıç çapının ölçülmesiyle elde edilmiştir. Bunun yanında bikonveks tabletler için şekil faktörünün değeri, zamanla değişir ve kısmen tabletin başlangıç çapından, kısmen de salım esasındaki kinetik değerinden elde edilebilir.

t zamanına kadar salınan ilaç miktarı, (f_t), zamanın kareköküne karşı, ($t^{1/2}$), grafiğe geçirilirse nonlinear bir eğri verecektir. Oluşan profil tabletin şekline bağlıdır. Bu çalışmanın bir amacı da tasarlanan eşitliğin silindirik ve bikonveks tabletler için deneysel verileri tanımladığına karar vermektedir. Salım hızı K_r , her iki tablet şekli için eğrinin nonlinear regresyon analizi kullanılarak elde edilebilir.

Roseman (189) düz yüzeyli bir matriks tableten ilaç salımının, zamanın karekökü ile lineer bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. Aynı araştırmacı silindirik şekilli bir matriks için çizilen benzer grafiğin başlangıç kısmının bir önceki grafik ile benzer olduğunu fakat bununla beraber etken madde salımı arttıkça zamanın kareköküne karşı çizilen grafiğin eğiminde azalma olduğunu göstermiştir.

Tablo 6: Yavaş salımlı tabletlerin üç şekli için şekil faktörünün değeri (187)

Şekil Faktörü	Tablet Şekli		
	Küre	Silindir	Bikonveks
G ₁	3	q+2	$\frac{3p}{C_3} \left\{ C_4 + C_6 \left(\frac{Z_t}{K_r} \right) \right\}$
G ₂	3	2q+1	$\frac{3p^2}{C_3} \left\{ C_5 + C_7 \left(\frac{Z_t}{K_r} \right) + q \left(\frac{Z_t^2}{K_r^2} \right) \right\}$
G ₃	1	q	$\frac{p^3q}{C_3} \left\{ 4 + 3 \left(\frac{Z_t^2}{K_r^2} \right) - \frac{Z_t^3}{K_r^3} \right\}$

Roseman ve Higuchi (160,189) belirli oranda süspande edilmiş ilaç içeren silikon polimer matrislerden ilaç salımını konu olarak çalışmışlardır. Bu kişiler hem düzlemsel, hemde silindirik yüzeylerden ilaç salımları için eşitlikler geliştirmişlerdir.

Düzlemsel yüzeyden ilaç salımı için,

$$Q = Al$$

$$l^2 + \frac{2D_e h_a K l}{D_a} = \frac{2D_e C_s t}{A} \quad (\text{Eşitlik 33})$$

Q = Birim yüzeyden salınmış etken madde miktarı (mg/cm²)

A = Matris içindeki etken madde konsantrasyonu (mg/cm³)

l = Polimetin difüzyon uzaklığı (cm)

D_e = Sulu fazın difüzyon sabiti (cm²/dak)

h_a = Difüzyon sınır tabakası (cm)

K = Sabite (C_s/C_a)

t = Zaman

Silindirik yüzeyden ilaç salımı için,

$$Q' = \pi h A (a_0^2 - a^2) \quad (\text{Eşitlik 34})$$

Q' = Salınan miktar (mg)

h = Silindirin yüksekliği (cm)

a₀ = Silindirin yarıçapı (cm)

Cobby ve arkadaşları (188) gibi Hsieh ve arkadaşları da (190), makro ve mikro molekülü maddelerin polimer matrislerden salımı üzerine matris şeklinin etkisini

incelemişler ve yarım küre şeklinin sıfıncı derece salım için ideal olduğu sonucuna varmışlardır.

Bir polimer içinde ilacın süspande edilmesiyle hazırlanmış düzlemsel şekilli matriks ile sıfıncı dereceden ilaç salımı başırlanamamıştır. Çünkü matriks yüzeyinde var olan etken madde hemen dissolüsyona uğrar. Ayrıca diğeri bir problemde matriks içindeki ilaç difüzyon yolunun artmasına bağılı olarak salım hızının azalmasıdır. Silindirik yüzeyler için bu durum oldukça komplikedir. Burada zaman içinde difüzyon yolu azalır Bazı araştırmacılar ise polimerik matrikslerin bir bölgesi hariç tüm yüzeylerini kaplayarak sıfıncı dereceden ilaç salıveren sistemler hazırlamışlardır (190-192). Brooke ve Washkuhn (193) geometrik faktörleri içeren sıfıncı dereceden ilaç salımına yeni bir yaklaşım getirmişlerdir. Vandelli ve Cameroni (194) hazırladıkları silindirik matrikslerin merkezinde bir boşluk bırakarak tabletlerin bir, iki veya üç yüzeyini su geçirmez bir polimerle kaplayarak değişik şişebilen sistemler elde etmişlerdir. Sadece merkezinde boşluk olan kapsız tablette yalancı-sıfıncı derece salım elde etmişlerdir.

Rippie ve Johnson (195), 3 değişik geometrik şekilli pellet (yonca yaprağı, haç ve silindir) hazırlamış ve bu pelletlerin yüzey konfigürasyonunun dissolüsyon davranışı üzerine etkisini araştırmışlardır. Selüloz asetat hidrojel pelletlerin, dissolüsyon hızının, yüzey geometrisinin bir işlevi olduğu bulunmuştur. Yonca yaprağı, haç veya silindir şekilden göreceli % 60 daha hızlı bir çözünme oranı göstermektedir. Bu sınırlı çalışmada açıkça görülen, katı pelletlerin uzun süreli çözünme oranları elde edilebilir. Yine yüzeyin yeterli şekilde kontrol edilmesi sayesinde anlamlı bir şekilde salım süreleri değiştirilebilir. Pelletlerden elde edilen dissolüsyon oranlarından açıkça görülmektedir ki, en az çözücü tabakasının sıvı dinamikleri kadar pellet geometrisinin de salım süreleri üzerine etkisi vardır.

1.7. Sürekli Etkili Preparatlarda Doz Tasarımı

Sürekli etkili preparatlarda amaca ulaşmak için ilk koşul doz hesaplarının iyi yapılması gerekmektedir. Sürekli etkili preparatlarda, etken madde k_r^{-1} veya k_r^0 gibi bir hız sabiti ile diğeri dozaj formlarına göre daha uzun sürede vücuda vermeleri sonucunda, kinetik açıdan bir preparat kompartmanı oluşturmaktadır (196,197). Bu tür preparatlarda etken maddenin serbest bırakılma hız sabiti k_r , emilme hız sabitinden (k_a) çok daha küçük olduğu için, hız saptayan adım etken maddenin preparattan serbest bırakılmasıdır.

Etken maddenin serbest bırakılması kinetik açıdan birinci veya sıfıncı dereceden kinetikle olmaktadır (47,197-200). Her iki durumda da bu tür preparatlarda etken maddenin vücuda verilmiş hızı vücuttan dışarı atılma hızına eşit olmalıdır (197,201).

1.7.1. Sürdürme Dozundan Etken Maddeyi Sıfırıncı Derece Kinetikle Veren Sistemler

Gerçek sürekli etkili preparatlar pratikte zor dahi olsa, etken maddeyi sıfırıncı derece kinetikle veren sistemlerdir. Böyle bir sistemde birim zamanda açığa çıkan etken madde miktarı sabittir ve aşağıdaki denklem (Eşitlik 35) ile ifade edilir (199).

$$-\frac{ds}{dt} = k_r^0 \quad (\text{Eşitlik 35})$$

$-\frac{ds}{dt}$ = Preparat içindeki etken madde azalma hızı

k_r^0 = Etken maddenin sıfırıncı derece serbest bırakılma hız sabitesi

Bu denklemde k_r^0 hız sabitini hesaplamak için eşitlik 36' yı kullanırız (199).

$$k_r^0 = k_d C_p V_d \quad (\text{Eşitlik 36})$$

k_d = Uzaklaşma hız sabiti

C_p = İstenen kan konsantrasyonu (mg/mL)

V_d = Dağılma hacmi (mL)

Sürekli etkili preparatlarda toplam etken madde miktarı (D_T) istenen kan konsantrasyonunu sağlayan ilk doz (D_i) ile, sürdürme dozunun (D_s) toplamıdır. Burada ilk doz (D_i), istenen kan konsantrasyonu (C_p) ile dağılma hacminin (V_d) çarpımıyla bulunur. Sürdürme dozu (D_s) ise k_r^0 hız sabiti ile h saat kadar etken madde salımı yapan miktardır (47,197,198).

Sürekli etkili preparatlarda ilk doz istenen kan seviyesini temin ederken, sürdürme dozu bu seviyeyi h saat sabit tutacaktır. Teorik olarak $t=h$ olduğu zaman preparattaki etken maddenin hepsi salınmış demektir. Bu sürenin sonunda mide-bağırsak kanalında kalan son ilaç kısa bir süre daha (Δt) (Eşitlik 37) emilmeye devam edecektir (197-199).

$$\Delta t = \frac{2.3}{k_d} \log \left(\frac{k_a}{k_a - k_d} \right) \quad (\text{Eşitlik 37})$$

Bu emilim, $t=h$ olduğu zaman başlayan kandaki ilaç miktarının düşüşünü bir miktar azaltacaktır. Bu sürenin sonunda kandaki ilaç seviyesi, birinci derece kinetiğine bağlı olarak azalmaya başlayacaktır. Minimum etkili konsantrasyonun üzerinde olmak üzere, kan seviyesinin N (izin verilen konsantrasyon veya tedavi konsantrasyonu) ile gösterilen belirli bir düzeye kadar düşmesine izin verilebilir. Bu seviyede ikinci dozun

alınması gerekir. Buna göre iki doz arasında geçen süre τ , aşağıda verilen denklem ile hesaplanır (Eşitlik 38) (197).

$$\tau = h + \Delta t + \frac{2.3}{k_d} \log\left(\frac{1}{1-N}\right) \quad (\text{Eşitlik 38})$$

h = Kan seviyesinin sabit tutulduğu süre

Δt = Preparattaki tüm etken madde serbest bırakıldıktan sonra mide-bağırsak kanalında kalan ilaç kalıntısının emilmesi için geçen süre

Ancak, ilk dozun alınmasından τ kadar süre sonra, ikinci doz alındığı zaman kan seviyesi istenen düzeyin üzerine çıkacaktır. Çünkü, ilk alınan doz sıfır olan kan seviyesini istenen düzeye çıkarmak için tasarlanmıştır. Halbuki ikinci doz alındığı zaman kan seviyesi sıfır olmayıp N . C_p (C_p = istenen kan konsantrasyonu mg/mL) düzeyindedir ($N < 1$). Kan seviyesindeki bu artışı düzeltmek için iki yol izlenir.

1. İkinci alınan preparatın ilk doz kısmı kan seviyesini $N.B_d$ düzeyinden B_d düzeyine getirecek şekilde ayarlanır (197). Bunun için:

- Sürdürme dozundan etken maddenin salımı geciktirilmiş ise;

$$D_{i1} = (1-N)D_i \quad (\text{Eşitlik 39})$$

- $t=0$ anında ilk doz kısmı yanında sürdürme dozundan da etken madde salımı oluyor ise, aşağıdaki denklem kullanılarak düzeltme yapılır;

$$D_{i2} = (1-N)D_i - k_r^o t_p \quad (\text{Eşitlik 40})$$

t_p = Tepe plazma seviyesi

2. Klasik ilaç şekilleri ile tedavide olduğu gibi, ilk olarak iki birimlik doz ile tedaviye başlanır. Her τ süresinde tek birimlik dozla tedaviye devam edilirse sorun daha pratik bir şekilde çözülür. Burada dikkat edilecek nokta iki birimlik doz alındığında kan düzeyinin toksik seviyeye çıkmamasıdır (197).

1.7.2. Sürdürme Dozundan Etken Maddeyi Birinci Derece Kinetikle Veren Sistemler

Etken maddeyi birinci derece kinetikle veren sistemlerde, birim zamanda açığa çıkan madde miktarı diferansiyel olarak, eşitlik 41 ile gösterilir (199).

$$\frac{ds}{dt} = -k_r^1 S \quad (\text{Eşitlik 41})$$

Burada; k_r^1 = Birinci derece serbest bırakılma hız sabiti (mg/saat)

$S = t$ anında preparatta kalan ilaç miktarı (mg)

Birinci derece hız sabiti, etken maddenin atılma hız sabitine ve sürekli etki istenen süreye bağlıdır (197).

Sürekli etkili preparattan açığa çıkan etken madde miktarının, vücuttan atılma miktarına eşit olması istendiğinden;

$$k_r^1 D_s = C_p k_d V_d \quad (\text{Eşitlik 42})$$

olmalıdır. Sürdürme dozu (D_s) ise;

$$D_s = \frac{C_p k_d}{k_r^1} V_d \quad (\text{Eşitlik 43})$$

Yapılan doz hesaplamaları sonucunda birinci derece kinetik ile etken madde salımı yapan sistemlerde sıfıncı derece ile aynı çıkış hızını elde etmek için, etken madde miktarının en az on misli fazla olması gerekmektedir. Ayrıca birinci dereceden bir hız sabiti ile etken madde salın sistemlerde h süresi boyunca kan seviyesi sabit görünmesine rağmen aslında sabit olmamaktadır (198). Bundan dolayı sürekli etkili preparat hazırlarken amaç, sıfıncı dereceden salım temin etmektir. Ancak bunu gerçek anlamda sağlamak pratik olarak gerçek olmamaktadır.

1.7.3. Doz Tasarımı Hesabı Yapmak İçin Gerekli Farmakokinetik Parametreler

Bu parametreleri sıralıyacak olursak: k_a , k_d , C_{\max} , C_{\min} , V_d dir (197,199,202).

Doz tasarımı hesabı için:

• "td" hesabı = "Kan seviyesinin belirli bir yüzdeye kadar düşmesine izin verilen süre"

$$C_{\min} = C_{\max} e^{-k_d \cdot td} \quad (\text{Eşitlik 44})$$

• " Δt " hesabı = "Preparattaki tüm etken madde serbest bırakıldıktan sonra, mide-bağırsak kanalında kalan ilaç kalıntısının emilmesi için geçen süre"

$$\Delta t = \frac{1}{k_d} \ln \frac{k_a}{k_a - k_d} \quad (\text{Eşitlik 45})$$

• "B" hesabı = "İlacın vücuttaki total miktarı"

$$B = C_{\max} V_d \quad (\text{Eşitlik 46})$$

- " k_r^0 " hesabı = "Sıfıncı dereceden ilaç salım hızı"

$$k_r^0 = B \cdot k_d \quad (\text{Eşitlik 47})$$

- "h" hesabı = "Kan seviyesinin sabit tutulduğu süre"

$$\tau = h + \Delta t + t_d$$

$$h = \tau - (\Delta t + t_d) \quad (\text{Eşitlik 48})$$

- " D_s " hesabı = "Sürdürme dozu"

$$D_s = h k_r^0 \quad (\text{Eşitlik 49})$$

Eşitlikleri ile olmaktadır.

1.8. Seçilen Model Maddeler Hakkında Genel Bilgiler

1.8.1. Nitrofurantoin (Ntf)

Ntf, 1-(5-nitro-2-furanil)-metilen amino 2,4-imidazolidinedion, idrar yolları enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan antibakteryel bir ilaçtır. İlacın bakterisit etkisi idrarda yeterli konsantrasyona ulaşmasına bağlıdır. Bu yüzden de ilacın idrar seviyesi ve yeniden geri kazanılabilirliği kan ve serum seviyesine göre karşılaştırıldığında biyoyararlanımda daha önemli bir kriterdir (81,203,204). Ntf hızla ve tamamen gastrointestinal bölgede absorbe olur. Plazma yarı ömrü 0.3-1 saattir. Vücut içerisinde %67 oranında metabolize edilir ve %35 ile 72' si idrar içinde değişikliğe uğramadan atılır (5,81,204-208).

Ntf ve oral solüsyonları alkaliye ve ışığa maruz kaldığında rengi koyulaşır. Paslanmaz çelik ve alüminyumdan başka diğer metallerle temas ettiğinde parçalanır (80). Ntf ve oral solüsyonları, ışığa dayanıklı ağız sıkıca kapatılmış kaplarda 25°C' yi aşmayan sıcaklıklarda saklanmalıdır (209,210).

Oral yoldan alınmış ntf nin kan düzeyine bağlı olarak saptanan farmakokinetiği hakkında pek az bilgi mevcuttur. Bunun nedeni ilaç alındıktan sonra elde edilen kan konsantrasyonu, kullanılan analiz tekniklerinin hassasiyet sınırının altında olmasıdır. İnsanda ntf farmakokinetiği ilacın idrar içine salımı üzerine dayandırılmıştır. İlacın absorpsiyonu ve eliminasyonu birinci dereceden, tek kompartmanlı dışarıya açık kinetik modelle tanımlanmıştır (211).

50 mg ntf 6 sağlıklı gönüllü deneğe damar içine tatbik edilmiş, plazma konsantrasyon değeri 2 kompartmanlı dışa açık model ile tanımlanmıştır. Bu çalışmada yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 58 ± 15 dakika olarak bulunmuştur (212). Kunin ve arkadaşları (207) tarafından yapılan bir çalışmada ntf nin absorpsiyon ve eliminasyon kinetikleri tek kompartmanlı bir kinetik modelle tanımlanmıştır. Buna göre renal klirensi $3.2 \times C_{in}$ (inulin klirens) idrara değişmeden geçen miktar % 36, serum yarılanma ömrü 19.7 dakika olarak bulunmuştur. Maier-Lenz ve arkadaşları (213) tarafından 3 farklı ntf dozaj şeklinde, karşılaştırmalı olarak biyoyararlanım ve farmakokinetik çalışmaları yapılmıştır. Buna göre F_1 , F_2 , F_3 olarak kodlanan dozaj şekillerinde hız sabitesi kr_1 1.03 saat⁻¹, kr_3 0.98 saat⁻¹, olarak bulunmuştur. F_1 için $t_{1/2}$ 0.68 saat F_3 için $t_{1/2}$ 0.7 saat olarak bulunmuştur. Fakat bu değerler F_2 için ölçümden gelebilecek hata sonucu anlamsız bulunmuştur.

Vilo-Jota ve arkadaşları (37) iki ayrı ntf tablet formülasyonunda farklı yüzdelerde katkı maddesi olarak kullanılan karbopol 934' ün etkisi üzerine çalışmışlardır.

Karasulu ve arkadaşlarının (128) yaptıkları bir çalışmada, 100 mg toz ntf ne ekivalan dozda matriks tabletleri hazırlanmıştır. İdrar içine değişmeden atılan ilaç miktarına bağlı olarak bu tabletlerin biyoyararlanım ve farmakokinetiği toz ntf ile karşılaştırılmıştır. Buna göre matriks tabletler için MRT 8.73 saat, toz ntf için ise 3.53 saat olarak bulunmuştur. EAA ise matriks tabletler için 180 mg dakika/mL, toz ntf için 76.2 mg dakika/ mL olarak hesaplanmıştır. Plazma klirensi ve dağılım hacmi matriks tabletler ve toz ntf için sırasıyla; 0.556 mL/saat, 4.86 mL; 1.31 mL/saat, 4.63 mL olarak hesaplanmıştır.

Born ve arkadaşları (214), ntf' nin 3 müstahzarını biyoyararlanım ve farmakokinetik bakımdan karşılaştırmışlardır.

Watari ve arkadaşları (215) ntf nin tavşanlar üzerinde gastrointestinal bölgeden emilim ve biyoyararlanımı üzerine dozun etkisini araştırmışlardır.

Minimum etkin konsantrasyon 4 µg/mL olarak bildirilmiştir. (81,216). Ntf ne daha çok E. koli türleri duyarlıdır (217). Asidik idrarda aktivitesi daha fazladır. pH 8' e yakın bütün antibakteryel aktivitesi kaybolur. Oral dozu, her 6 saatte bir 50 ile 100 mg' dır. Tercihan ilaç, yiyecek veya süt ile alınmalıdır. Tedaviye 14 gün süreyle devam edilir. Tedavi, dinlenme periyotlarıyla ayrılmalıdır. Profilaktik doz idrar bulguları normal seyreden hastalarda geceleri yatmadan önce 400 mg' dır. Ntf sodyum ağız yoluyla ilaç alamayan hastalarda damar içine tatbik edilebilir. Damar içine günde iki defa 50 mg ntf ne ekivalan dozda kullanılır. 1 yaşında ve daha büyük çocuklarda doz 1.25 ile 1.75 mg/kg olarak verilebilir (5).

Ntf nin en genel yan etkisini gastrointestinal kanalda gösterir. Bu etki doza bağımlıdır ve genellikle bulantı, kusma, iştahsızlık olarak görülür. Karın ağrısı ve diyare

daha nadir olarak meydana gelir. İlacın mikrokristal şeklinin neden olduğu gastrointestinal rahatsızlıkların yoğunluğu ve şiddeti ilaç etkisini değiştirmeden makrokristal şeklindeki preparatlar kullanılarak ortadan kaldırılabılır (81,218). Nörolojik yan etkileri baş ağrısı, migren, uyusukluk, halsizlik, baş dönmesi ve göz bebeği titremesi olarak bilinir. Kandaki yüksek konsantrasyona bağımlı olarak böbrek bozukluğu yapar.

Dünyada; Kapsülleri (50, 100 mg), makro kristal kapsülleri (25, 50, 100 mg), injeksiyonluk tozu (180 mg), oral süspansiyonu (2 mg/5 mL) ve tabletleri (50, 100 mg) halinde tedavide kullanılmaktadır (81).

Türkiyede; Tableti (100 mg), kapsülü (50 mg), oral süspansiyonu (2 mg/5 mL) ve pediatrik süspansiyonu halinde tedavide kullanılmaktadır (219).

1.8.2. Propantelin Bromür (PrBr)

PrBr, [(2-hidroksietil) diizopropil metil amonyum bromid ksanten -9-karboksilat], kuaterneramonyum yapısında antimuskarinik bir maddedir. Esas olarak mide bağırsak hareketliliğini azalttığı için günde üç defa 15 mg kullanılır. Beyaz veya sarımsı beyaz renkte bir tozdur. Suda, etanolde, kloroformda çözünür, eterde çözünmez. Ağzı iyi kapalı kaplarda saklanmalıdır (5,80,204,220).

Plazma yarı ömrü 1 ila 3 saattir. Plazma klerensi yaklaşık 20mL/dak/kg dır. Dozu günlük 75 mg maksimum 120 mg' dır. Bu doz bölünmüş halde kullanılır. Peptit ülserlerin tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılır. Genelde başlangıç dozu yemeklerden önce günde 3 defa 15 mg dır (81,204).

Oral uygulamadan sonra, ince bağırsakta bozunmasından dolayı zayıf absorplanır. Başlıca metabolize olma yolu, hidroliz ve glukronit konjugasyonudur. Oral olarak alınan bir doz 24 saat içinde yaklaşık %50-65 oranında idrar içine atılır. Bunun %10'u değişime uğramadan idrardan atılır. Gastrointestinal bölgeden PrBr ün absorpsiyonunun yiyeceklerle azaldığı bildirilmiştir. Doz yemekten 30 dakika ila 1 saat önce alınmalıdır. İlacın absorpsiyonu üzerine değişik etkiler söz konusudur. Örneğin Ntf ve digoksin absorpsiyonu artırır, parasetamol azaltır veya geciktirir. PrBr oral absorpsiyonu zayıf olduğundan, paranteral doz, oral olarak verilen doza eşdeğer dozda verildiğinde daha yüksek plazma konsantrasyonu oluşturur (5,81).

Plazma ve idrar içindeki etken madde tayini gaz-mass spektrofotometresi kullanıldığında hassasiyet sırasıyla 5µg/mL ve 10µg/mL dir (221). HPLC yönteminde hassasiyet 2ng/ml dir (222). 6 denekle yapılan bir çalışmada, 30 ila 60 mg lık tabletler tek doz halinde verildiğinde plazma konsantrasyonu 0.5-1 saat sonra sırasıyla 0.024µg/mL ve 0.06µg/mL dir (223).

PrBr' ün sürekli etkili preparatlarıyla ilgili literatürlerde pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Rigby ve arkadaşları (38), 6 sağlıklı erkek gönüllü üzerinde yaptığı bir çalışmada, konvansiyonel (15 mg) ve sürekli etkili tabletleri (30 mg) ve kapsülü (45 mg) biyoyararlanım bakımından karşılaştırmış ve konvansiyonel tableti üstün bulmuşlardır.

En belirgin yan etkisi ağız kuruluğu, susuzluk ve yutma güçlüğüdür. Topik uygulamalarda kontak dermatit geliştiği bildirilmiştir (5,81).

Dünyada; Tabletleri (15,30 mg), kapsülleri (45 mg) ve enjektabl kullanımlar için steril preparatı halinde tedavide kullanılmaktadır (81).

Türkiyede; Tableti (15 mg) halinde tedavide kullanılmaktadır (219).

1.8.3. Teofilin

Dimetil ksantin türevi bir alkoloit olan teofilin (3,7- dihidro-1,3-dimetilpurin-2,6 (1H)-dion) bronşlardaki yumuşak kasları gevşetebilme yeteneği ile bronşial astım ve diğer solunum yolu rahatsızlıklarında kullanılmaktadır (80,204,218,220).

Teofilin beyaz kristalimsi bir tozudur. 1g teofilin 120 mL suda çözünür (204-220). Teofilinin anhidr şekli suda hidrate şekline göre daha fazla çözünür (224). Dilüe asitlerde, amonyak ve alkali hidroksit solüsyonlarda kolay çözünür. Erime derecesi 270-274°C dir (220).

Teofilinin büyük bir kısmı karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilmek suretiyle inaktive edilmekte ve dozun ancak %10-12 si idrarla değişmeden atılmaktadır. Başlıca metabolitleri metilurik asit ve 3-metil ksantindir. Absorbe edilen dozun %10 kadarı böbreklerden itrah edilmektedir (81,204,225).

Teofilin ağızdan alındığında, irritan etkisi nedeni ile bulantı ve kusma yapmaktadır. Bu nedenle tedavide, teofilinin tuzları kullanılmaktadır. Bu tuzların absorpsiyon oranı ve irritan etkisi daha düşüktür (226). Bunun yanısıra bazı organik bazlarla yaptığı kompleksler de tıpta kullanılmaktadır. Bunların suda çözünme oranları fazla olduğundan çoğunlukla enjektabl preparat olarak kullanılmaktadır. Çeşitli teofilin türleri arasında en fazla kullanılanı aminofilindir (227). Hızlı salımlı oral aminofilin ve teofilin preparatlarının kullanımından kaçınılır. Bununla beraber 12 saat ve üzerinde uygun plazma konsantrasyonu sağlayan uzatılmış etkili preparatlarının hazırlanmasıyla bu ilaçların kullanımı artmıştır (225).

Teofilinin sigara içmeyen sağlıklılarda yarılanma ömrü önemli derecede değişir. Yetişkinlerde ortalama plazma ömrü 5-8 saat olup, 2.9-12.8 arası değişiklik göstermektedir. Kalp hastalarında, viral enfeksiyonlarda, sirozda ve aynı anda kullanılan simetidin, siproflaksin, eritromisin veya oral kontraseptivler yarılanma ömrünü arttırmaktadır. Bunun yanısıra yarılanma ömrü sigara içenlerde, fazla miktarda

alkol kullananlarda ve fenitoin, karbamazepin gibi ilaçlarla beraber kullanıldığında azalır (5,81). Yarılanma ömründeki bu farklılık önemlidir. Çünkü teofilinin terapötik ve toksik doz arasında dar bir pencereye sahiptir. Bu nedenle teofilinin farmakokinetik özellikleri ve biyoyararlanımı üzerinde birçok araştırmacı çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalar sonucunda teofilinin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan parametreler, $k_a = 3.72 \text{ saat}^{-1}$, $k_d = 0.098 \text{ saat}^{-1}$, $V_d = 35.4 \text{ L}$, $t_{\max} = 1 \text{ saat}$, $C_{\min} = 5 \mu\text{g/mL}$, $C_{\max} = 10 \mu\text{g/mL}$ şeklinde tespit edilmiştir (47). Bu parametreler aynı zamanda teofilinin hedef profilinin çizilmesi için çalışmamızda kullanılmıştır. Teofilin uygulanmasında görülen en belirgin yan etki bulantı ve kusmadır. Bu etkiler $20\text{-}40 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonda daha sık gözlenir (204,225,228). Çocuklar ilacı yetişkinlere göre daha hızlı metabolize ettiklerinden, ortalama yarı ömrü çocuklarda 3-7 saat olarak kabul edilmektedir. Prematürelde eliminasyon daha yavaş olup ortalama yarı ömür 22 saat olarak bildirilmiştir (5,81,228).

Teofilinin uzatılmış etkili preparatları tek doz halinde gece verildiğinde gece oluşan astımı ve sabah hırıltısını ortadan kaldırmıştır. Günlük doz 0.8 ile 1 g dır. Dağılım hacmi 0.5 lt/kg dır. Plazma klerensi normal kişilerde 0.5 ile 2 mL/dak.kg arasındadır. Sigara içenlerde teofilin klerensi içmeyenlerin yaklaşık 1.5-2 katı daha fazladır. Sigara içmenin etkisi sigara bırakıldıktan yaklaşık birkaç ay daha devam etmektedir. Ölüm oral yoldan alınan 8.4 mg/kg dozdan sonra meydana gelir (204,225).

Parab ve arkadaşları (33) yaptıkları bir çalışmada, gliserol palmitostearat (precinol[®]) kullanarak hazırladıkları teofilin matris tabletlerin salımına manitol ve/veya HPMC 4000' nin etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmadaki amaçları a) matris polimeri olarak precinol[®] kullanarak teofilinin uzatılmış etkili preparatını geliştirmek, b) manitol ve HPMC 4000 kullanarak, precinol bazından etken maddenin salımının nasıl etkilendiğini gözlemek, c) bu sistemden salım mekanizmasını açıklamak ve son olarak da d) 12 saatlik uzatılmış etkili bir preparattan aşağıdaki tabloda (Tablo 7) verilen % salımları elde edebilmektir.

Tablo 7: 12 saat süre için tasarlanmış uzatılmış etkili teofilin preparatının % salımları

Zaman (saat)	% Salım
2	25-40
4	40-60
8	70-90

Sanghavi ve arkadaşları (180), yaptıkları bir çalışmada hidrofilik polimer kullanarak hazırladıkları teofilin tabletlerinin salımına üzerine seyrelticilerin ve

dissolüsyon ortamındaki çeşitli elektrolitlerin etkisini incelemişler ve hangi durumda salım hızının ve "n" değerinin değiştiğini gözlemişlerdir.

Yiyeceklerin, oral yolla alınan teofilin preparatlarının absorpsiyonlarını etkileyip, etkilemediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (229-233). Lohmann ve arkadaşları (234), diyetli ve diyetsiz 12 sağlıklı erkek gönüllü üzerinde yaptıkları tek dozluk çapraz tasarımlı bir çalışmada 700 mg dozda teofilinin relatif biyoyarlanımını incelemişlerdir. Diyetli deneklerde EAA, 184.2 ± 42.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ diyetsiz deneklerde 157 ± 32.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olarak hesaplamışlar ve yiyecek varlığında biyoyarlanımın %15 azaldığını bulmuşlardır. Yine yapılan çalışmalarda, yağlı bir sabah kahvaltısı veya aç karnına ilaç alındıktan sonra farklı teofilin preparatlarının maksimum serum teofilin düzeylerinin ve eğri altı alanların değiştiğini göstermişlerdir (235,236). Kontrollü salım preparatlarının absorpsiyonundaki değişiklikler midedeki yiyeceğin varlığından etkilendiği bildirilmiştir. Fazla yağlı yiyecekler gastrik boşalmayı ve safra kesesi salgısını, pankreatin sıvısını, sindirim enzimini ve gastrik hormonları arttırabilir. Tada ve arkadaşları (237) beş sağlıklı gönüllü ile yaptıkları bir çalışmada teofilinin ticari iki preparatı (Theolong® ve Theodur-G®) arasında biyoyarlanım oranının farklılığını standart ve bol yağlı kahvaltı yapanlarda incelemişlerdir. Standart kahvaltı yapanlarda Theolong® EAA₀₋₂₆ %10.6 azalırken, Theodur-G® çok az etkilenmiştir. Bol yağlı kahvaltı yapanlarda her iki preparat için EAA önemli oranda azalmıştır. Jonkman (238) yaptığı çalışmada teofilin preparatlarını günde bir kez ve iki kez olarak kullanılanlar diye ayırıp bu preparatlar üzerine yiyeceğin etkisini incelemişlerdir.

Acil durumlar hariç, teofilin oral yoldan kullanımı tercih edilen bir preparattır. Tablet veya kapsül şeklinde alındığında absorpsiyonu düzensiz olduğu ileri sürülmüşse de, son yıllarda yapılan birçok biyoyarlanım çalışmasında oral yoldan verilen teofilin müstahzarlarının absorpsiyonunun tam ve çabuk olduğu gösterilmiştir (239). Teofilin müstahzarlarında absorpsiyonu geciktiren faktör muhtemelen çözünmenin yavaş olmasıdır. Ayrıca çözünme hızı formülasyona göre değişmektedir. Eliksir halinde verildiğinde çözünme söz konusu olmadığından absorpsiyon daha hızlı ve güvenilir olmaktadır. Nitekim eliksirin verilmesinden 15-30 dakika sonra damar içine uygulamayı takiben gözleneneye yakın plazma düzeyleri sağlanmıştır (239).

Simons ve arkadaşları (240), tüm ve ikiye bölünmüş 100 mg'lık uzun etkili teofilin tabletleri ile yapılan çözünme hızı çalışmalarında, ikiye bölünerek kullanılan tabletlerde daha yüksek bir çözünme hızı elde etmiş olmalarına rağmen bu durum biyoyarlanım çalışmalarına yansımamıştır. İkiye kırılarak ayrı ayrı ve kırılmadan tatbik edilmiş tabletlere ait farmakokinetik parametreler EAA, MAT, K_e , $t_{1/2}$, V_d/Cl ve Cl_R aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Suskovic ve arkadaşları (241) 7 astımlı hastanın tedavisi sırasında iki uzatılmış etkili teofilin preparatından (Teotard kapsül, Teolin tablet) absorpsiyonu iki gün süreyle

izlemişlerdir. Modifiye Wagner-Nelson eşitliğini kullanarak teofilin absorpsiyonunu hesaplamışlardır. Sonuçta her iki preparatın farmakokinetik parametreleri arasında önemli bir farklılık bulamamışlardır.

Gastrik pH'nın değişmesiyle uzatılmış etkili teofilin preparatının farmakokinetik parametreleri antiasitlerle modifiye edilebilir. Bu konuda çeşitli araştırmacılar (242-244) antiasit/teofilin kombinasyonlarını çalışmışlardır.

Steinjans ve arkadaşları (245) günde bir defa kullanılmak üzere tasarlanmış yeni uzatılmış etkili teofilin peletlerinin (Euphylong) farmakokinetik profili için 18 sağlıklı erkek gönüllü ile çalışmışlardır. Yavaş salımlı teofilin peletlerinde sıfırıncı dereceden bir absorpsiyon söz konusudur fakat bu yeni peletlerde Wagner-Nelson olarak isimlendirilen absorpsiyon söz konusudur. Yine aynı araştırmacının yaptığı diğer bir çalışmada tek dozlu ve çok dozlu teofilin preparatlarının farmakokinetiğini sağlıklı erkek gönüllülerde çapraz dizaynı bir çalışmayla incelenmiştir (246). Farmakokinetik parametreleri tablo 8 de verilmiştir.

Tablo 8: Tek ve çok dozlu ve çok dozlu teofilin preparatlarında farmakokinetik karakteristikler

Tek doz		Çalışma 1 (n=12)	Referans	Çalışma 2 (n=18)	Referans
EAA(0-∞)	mg/l saat	230±61	256±99	233±44	233±52
C _{max}	mg/l	10.4±1.6	14±2.6	10.5±2.3	9.7±2.7
C _{min}	mg/l	4.8±1.5	4.2±1.5	4.3±1.3	4.5±1.2
Çok doz					4.5±1.2
EAA(0-∞)	mg/l saat	235±59	258±93	25377	257±65
C _{max}	mg/l	13.4±2.8	17.84.3	14.43.8	14.7±3.4
C _{min}	mg/l	5.2±1.9	4.5±2.5	5.52.4	5.7±2.2

Bronşial astımı olan çocukların tedavisinde teofilinin rektal verilmesi çok görülür fakat emin değildir. Bazı araştırmacılar supozituarlardan teofilinin rektal absorpsiyonunun yavaş ve düzensiz olduğu sonucuna varmışlardır. Rektal kullanımlar daha çok kriz esnasında tercih edilmelidir (228). Teofilinin aerosol şeklinde verildiğinde ise belirgin bir bronkodilatasyon görülmemiştir. Hatta ilaç partiküllerinin solunum yolunu tahriş edeceğinden krizi şiddetlendirebileceği bildirilmiştir (239).

Teofilinin USP XXIII (247) de yer alan zamana yayılmış salım yapan (Extended release) kapsüllerinin salım hızı kontrolü için bir çok kriterler bulunmaktadır. Bu kriterlerde zamana yayılmış salım yapan teofilin kapsüllerinin salım hızı çalışmaları için çözünürlük ortamları ve zaman bağılı yüzde çözünürlük limitleri belirtilmektedir.

Dünyada; Uzun etkili kapsülleri (60,125,250,300mg), oral solüsyonları, şurubu (125 mg/5 mL), enjeksiyonluk preparatı (20 mg/mL), uzatılmış etkili tabletleri (125,175,200,250,300,400 mg), halinde tedavide kullanılmaktadır (81).

Türkiyede; Kapsülleri, uzun etkili kapsülleri (100,125,200,250,300,375 mg), uzun etkili tabletleri (100,200,300 mg), halinde tedavide kullanılmaktadır (219).

1.9. İstatistik

1.9.1. Korelasyon ve Regresyon Analizi (248-253)

İki ya da daha çok değişken arasında ilişki olup olmadığını, ilişki varsa yönünü ve gücünü inceleyen korelasyon analizi ile değişkenlerden birisi belirli bir birim değiştiğinde diğerrinin nasıl bir değişim gösterdiğini inceleyen regresyon analizi çok kullanılan istatistiksel yöntemlerdir.

İki değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü gösteren ölçü korelasyon katsayısıdır (r). Değişkenler arasında pozitif bir ilişki varsa işareti (+), negatif bir ilişki varsa işareti (-) dir.

İki değişken arasında belirgin bir ilişki olduğunda, bu ilişki dağılım grafiğindeki noktalar arasından geçen uygun bir doğru ile tanımlanabilir. Bu doğruya regresyon doğrusu denir. İki değişken arasında tam bir ilişki varsa $r^2 = 1$ dir. Noktaları en iyi temsil eden doğru, en küçük kareler yöntemiyle çizilir .

Regresyon doğrusunun eşitliği ;

$$Y = a + bx + e \quad (\text{Eşitlik 50})$$

Burada; y = bağımlı değişken

a = doğrunun y eksenini kestiği nokta

b = regresyon katsayısı, doğrunun eğimi

x = bağımsız değişken

e = hata

a ve b katsayıları ,

$$b = \frac{\sum xy - (\sum x)(\sum y) / n}{\sum x^2 - (\sum x)^2 / n} = \frac{S_{XY}}{S_X^2} \quad (\text{Eşitlik 51})$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x} \quad (\text{Eşitlik 52})$$

ile bulunur.

Regresyon katsayısı ise;

$$r^2 = \frac{S_{xy}^2}{S_x^2 S_y^2}$$

$r^2 = \text{Regresyon Kareler Toplamı} / \text{Genel Kareler Toplamı}$ (Eşitlik 53)

korelasyon katsayısının karesidir.

Doğrusallıktan sapma kontrolü

1. Sapma kareleri toplamı:

Doğru denkleminde deneysel x değerleri konularak tahmini y değerleri elde edilir \hat{y} , farkların kareleri alınarak toplanır.

$$\sum d^2 = \sum (y - \hat{y})^2 \quad (\text{Eşitlik 54})$$

2. Regresyon residual varyansı

$$S_r^2 = \frac{S_y^2 - \frac{(S_{xy})^2}{S_x^2}}{N - 2} \quad (\text{Eşitlik 55})$$

N-2 = Serbestlik derecesi

3. Regresyonun standart sapması

$$S_r = \sqrt{\frac{\sum (y - \hat{y})^2}{N - 2}} \quad (\text{Eşitlik 56})$$

1.9.2. Varyans ve Varyans Analizi (248,254-256)

Deneme tasarımları iki aşamada incelenebilmektedir. Bunlardan birincisi denemenin planlanması, diğeri ise istatistiksel analiz aşamasıdır.

Varyans analizi, denemede gözlenen varyasyonun parçalanarak, bu varyasyona neden olduğu varsayılan faktörlerin toplam varyasyon içindeki payların belirlenmesinden ibarettir. Kısacası, herhangi bir denemede gözlemi yapılan veriler

arasındaki değişkenliğin, bu değişkenliğe neden olan etmenler bakımından kısımlara ayrılması işlevini gören sayısal bir değerlendirme yöntemidir.

Varyans analizinde bağımsız değişkenlere *etken* denir. Bağımsız değişkenlerin düzeylerine de *etken düzeyleri* denir ve bir bağımlı değişken üzerine etkide bulunan bağımsız değişkenlerin etkilerini karşılaştırmak üzere kullanılır.

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ise ölçümle belirtilen bir değişken yönünden bağımlı ikiliden çok değişkeni karşılaştırmada kullanılmaktadır. Bu tanımı dahada açacak olursak varyans analizi toplam iki kısımdan oluşur. Birinci kısım grup ortalamalarının bir fonksiyonu iken diğeri denek ortalamaları arasındaki farkın bir fonksiyonudur. Her bir gözlem değeri ile genel ortalama arasında bir fark vardır. Bu farkların bütün denemeler üzerinden kareler toplamına genel kareler toplamı (GnKT) denir.

$$GnKT = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p (x_{ij} - \bar{x})^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p x_{ij}^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p x_{ij})^2}{n.p} \quad (\text{Eşitlik 57}).$$

$$\frac{(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p x_{ij})^2}{np} \text{ ifadesine } \textit{Düzeltilme Terimi} \text{ (DT) denir.}$$

Her denemenin ortalaması ile genel ortalama arasında bir fark vardır. Bu farkların bütün denemeler üzerinden toplamına denemeler arası kareler toplamı (DAKT) denir.

$$DAKT = \sum_{j=1}^p n.(\bar{x}_j - \bar{x})^2 = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^p \bar{x}_j - DT \quad (\text{Eşitlik 58})$$

Aynı durum denekler arasında da söz konusudur,

$$DAKT = \sum_{i=1}^n n.(\bar{S}_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^n S_i^2 - DT \quad (\text{Eşitlik 59})$$

Her bir gözlem değeri ile bu gözlemin bulunduğu deneme ortalaması arasında bir fark vardır. Bu farkların bütün denemeler üzerinden kareleri toplamına hata kareler toplamı denir.

$$HKT = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p x_{ij}^2 - \sum_{i=1}^n \frac{(\sum_{j=1}^p x_{ij})^2}{n_i} \quad (\text{Eşitlik 60})$$

$$HKT = GnKT - (GAKT + DAKT)$$

olarak hesaplanır . Bu kareler toplamına ilişkin serbestlik dereceleri ;

- 1.GnKT (Genel Kareler Toplamı) için GnSD = n.p -1
- 2.GAKT (Gruplar Arası Kareler Toplamı) için GASD = p-1
- 3.DAKT (Denemeler Arası Kareler Toplamı) için DASD = n-1
- 4.HKT (Hata Kareleri Toplamı) için HSD = (n-1) (p-1)

Kareler toplamları ilgili serbestlik derecelerine bölünerek karelerin ortalamaları elde edilir. Bu kareler ortalamaları birer varyanstır ve F istatistiği kullanılarak test edilir.

$$F = \frac{GAKT / GASD}{HKT / HSD} \quad (\text{Eşitlik 61})$$

F = İşlemler Arası Kareler Ortalaması / Hata Kareleri Ortalaması

Bu hesaplamalardan sonra, serbestlik derecesi (SD)' nin, kareler toplamı (KT)' nin ve Kareler ortalaması (KO)' nin verildiği varyans analizi tablosu oluşturulur.

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, bir gruptaki bireyler üzerinde ikiden çok ölçümün yapıldığı durumlarda ölçüm grupları arasında fark olup olmadığını araştırmakta kullanılmaktadır.

2. DENEYSEL BÖLÜM

2.1. Çalışmanın Genel Planı

Çalışmamıza başlarken amacımız, farklı geometrik şekle sahip matriks tabletlerin klasik silindir şekilli tabletlere göre salım hızlarını karşılaştırarak geometrik şeklin maddenin salım hızına nasıl etkideğini istatistiksel olarak ortaya koymaktır. Bu amaç için silindir şeklindeki klasik tablet formu ile literatürde olmayan üçgen (üçgen prizma) ve elipsoid (küre kapağı) şeklindeki üç farklı geometriye sahip tablet formülasyonları hazırlamayı düşündük. Bu aşamadan sonra ilk olarak tabletlerimizin hazırlanmasında kullanacağımız polimer seçimine gittik. Hedef formülasyonları oluşturmak için, ucuz ve kullanımı yaygın, doğal bir polimer olan jelatini ve yarı sentetik bir polimer olan Hidroksipropilmetilselüloz' u (HPMC) seçtik. Hazırlayacağımız matriks tabletlerde model madde seçimi için maddelerin çözünürlüğünü esas aldık. Bu amaçla yarı katı jelatin matriks tabletlerde, az ve çok çözünür maddeler olarak kabul edilen iki farklı etken madde kullanmayı düşündük. Az çözünen maddeye örnek olarak, nitrofurantoini (ntf), çok çözünür maddeye örnek olarakta propantelin bromürü (PrBr) seçtik. Jelatinle hazırladığımız yarı katı matriks tabletlerin zaman içerisinde su kaybının önüne geçemediğimizden, tabletlerin geometrik şekillerini korumalarını sağlayamadık. Çalışmamızın jelatin polimere ait olan bölümünü sadece silindir şeklinde hazırladığımız yarı katı matriks tabletler ile sürdürüp yukarıda açıkladığımız nedenle diğer geometrik şekilli formlarını hazırlamadık.

Tabletlerden etken maddenin salım hızının geometrik şekle bağlı olarak nasıl değiştiğini gösterebilmek için HPMC' u nontoksik, ucuz ve kolay temin edilir olması yanısıra uzatılmış etkili sistemlerde yaygın olarak kullanılması nedeniyle ikinci polimer tipi olarak tercih ettik. Bu polimerin üç değişik viskoziteye sahip tiplerini kullanarak her vizkozite için iki farklı etken madde-polimer oranı , üç değişik viskozitede ve üç değişik geometride (silindir, elipsoid ve üçgen) HPMC matrix tabletleri formüle etmeyi düşündük. Literatürde (33) teofilin etken maddesine ait matriks tabletler için verilmiş zamana karşılık gelen % salım kriterleri bulunmaktadır. Bu nedenle hazırlayacağımız yeni matriks tabletlerde model madde olarak teofilinin seçilmesine karar verildi. Bu yeni formülasyonların özel olarak yaptırılan silindir, elipsoid ve üçgen şekilli tablet kalıplarında basılarak, (eşit ağırlıkta fakat farklı yüzey alanında) hazırlanması düşünüldü. Daha sonraki aşamada yapılan çözünürlük çalışmaları sonucu elde edilen % salım hızı değerleri literatürde verilen kriterlerle istatistiksel olarak kıyaslanması ile Higuchi eşitliğine göre yorumlanması ve hazırladığımız tüm formülasyonlar için Peppas'ın (159), geliştirdiği semi-amprik eşitlik, $M_t/M_\infty = kt^n$ kullanılarak salım verilerinin daha ileri analizinin yapılması düşünüldü ve salım mekanizmasını belirleyen "n" değeri saptanarak geometrik şekillerin karşılaştırılması düşünüldü.

2.2. Materyal ve Yöntem

2.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Nitrofurantoin	Eaton Co./USA
Propantelin Bromür	Doğu İlaç Fabrikası' ndan sağlanmıştır
Teofilin (susuz)	Dolder Ltd./Switzerland
Potasyum dihidrojen fosfat	E. Merck
Sodyum hidroksit	E. Merck
Sodyum asetat (susuz)	E. Merck
Hidroksipropilmetilselüloz	Colorcon
Jelatin A	Sigma
Jelatin B	Sigma
Magnezyum stearat	Atabay
Dibazik kalsiyum fosfat	E. Merck
Türkiye ilaç piyasasındaki Teofilin preparatları	
*Teokap®SR kapsül	Nobel İlaç San.ve Tic.A.Ş.
*Theo-DUR® tablet	Eczacıbaşı İlaç Pazar. A.Ş
Hidroklorik asit	Atabay
Glasiyal asitik asit	E. Merck
N,N Dimetil formamit (DMF)	E. Merck
Formaldehit	E. Merck
İzopropil alkol	E. Merck

2.2.2. Kullanılan Aletler

pH metre	NEL
Spektrofotometre	Shimadzu Double Beam (UV 150-02)
Kombine elek sistemi	Retsch
Mikro enjektör	Hamilton
Çözünürlük aleti	Aymes
Döner şişe aleti	Aymes
Dağılma zamanı tayin aleti	Aymes
Sonikatör	Erveka
Erime derecesi tayin aleti	Buchi 510
Spektrofotometre IR	Perkin-Elmer (5 UV/vıs)
Çalkalayıcı su banyosu (37 ⁰ C ± 0.5)	Nüve (ST 400)
Etüv	Dedeoğlu
Hassas terazi	Mettler (H-10)
Diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC)	Setaram DSC 92
Viskozimetre	Oswald
Toz karıştırıcı	Aymes
Tablet kalıpları	Özel yapım
Tablet presi	Perkin Elmer

2.3. Yöntem

2.3.1. İn vitro Çalışmalar

Değişik polimer tipleri, değişik etken maddeler ve farklı geometrik şekilli tablet şekilleri kullanarak hazırlanan matriks tabletlerin in vitro çözünürlük çalışmaları incelendi.

2.3.1.1. Jelatinle Hazırlanan Yarı Katı Matriks Tabletlerin Kimyasal ve Fizikokimyasal İncelemeleri

Bu bölümde model madde olarak seçtiğimiz etken maddelerin, Nitrofurantoin (Ntf) ve Propantelin Bromür (PrBr) ün standardizasyonunun kontrolü amaçlandı. Yine çalışmada kullanılan polimerlerin kontrolü ise 2.3.1.3.1 de belirtildiği gibi incelendi.

2.3.1.1.A. Nitrofurantoinin Standardizasyonu

2.3.1.1.A.1. Ultraviyole Spektrumu

UV spekturumu, USP XII nin ntf tabletler için verdiği çözünme ortamı pH 7.2 fosfat tamponunda alındı ve maksimum absorbans gösterdiği dalga boyları tespit edildi.

2.3.1.1.A.2. İnfrared Spektrumu

Ntf nin %1 oranında potasyum bromür içinde homojenize edilerek şeffaf tabletleri basılıp IR spektrofotometresinde $4000-250\text{cm}^{-1}$ arasında taranıp pik verdiği dalga boyları tespit edildi.

2.3.1.1.A.3. Erime Derecesi Tayini

Ntf kılcal borulara doldurularak erime derecesi tayin cihazı ile erime derecesi 3 paralel deneme ile tespit edildi.

2.3.1.1.A.4. Partikül Büyüklüğü Tayini

Tartılan 25 mg Ntf nin elek analizi ile partikül büyüklüğü dağılımı tayin edildi. Bu tayinde 60-270 mesh büyüklüğündeki elekler büyükten küçüğe doğru alt alta dizilerek Retsch kombine elek sisteminde 30 dakika süreyle elendi. Her elekte tutulan madde miktarı tartılıp buradan % yığılmalı ağırlık dağılımları saptandı.

2.3.1.1.A.5. Akışkanlık Tayini

25 mL toz madde tartılıp, 5 cm yüksekliğe yerleştirilmiş ve akış deliği kapatılmış huniye kondu. Kronometreye bakarak deliği açılıp tozun grafik kağıdı üzerine akma süresi tespit edildi. Böylelikle akış hızı, yığın açısı ($\tan \alpha$) hesapladı.

Aynı İşlemi 3 kez tekrarlandı.

2.3.1.1.A.6. Küme Dansitesini Tayini ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi

50 mL' lik ince uzun bir mezüre 20 gram toz konup hacmi ölçüldü. Küme dansitesi bulundu. Mezür dikey olarak darbe aletine yerleştirip 1250 defa vuruş

yaptırılarak hacim okundu. Daha sonra vuruş işlemi hacim sabitleninceye kadar tekrarlandı. Vuruşlarla yerleşen tozun değişen hacim ve dansitesi tespit edilip, buradan % sıkışabilme hesaplandı.

2.3.1.1.A.7. İnce Tabaka Kromatografisi

Etken maddenin saflığının kontrolü için ince tabaka kromatografisi uygulandı. Adsorban silikajel G, çözücü sistemi aseton-benzen-su-glasial asetik asit (40:10:7:0.5) kullanıldı ve Rf değeri tespit edildi.

2.3.1.1.A.8. Nitrofurantoinin Miktar Tayini

Çalışmamızda Ntf nin analiz raporu firma tarafından gönderildiği için bu yönde bir çalışma yapılmamıştır.

2.3.1.1.B. Propantelin Bromürün Standardizasyonu

2.3.1.1.B.1. Ultraviyole Spektrumu

Ultraviyole spektrumu USP XII nin PrBr tabletler için verdiği çözünme ortamı olan pH 4.5 asetat tamponunda alındı.

2.3.1.1.B.2. İnfrared Spektrumu

Yöntem 2.3.1.1.A-2 de anlatıldığı gibi PrBr ile IR spektrumu alındı.

2.3.1.1.B.3. Erime Derecesi Tayini

Yöntem 2.3.1.1.A-3 de anlatıldığı gibi PrBr ile çalışıldı.

2.3.1.1.B.4. Partikül Büyüklüğü Tayini

Yöntem 2.3.1.1.A-4 de anlatıldığı gibi PrBr ile çalışıldı.

2.3.1.1.B.5. Akışkanlık Tayini

Yöntem 2.3.1.1.A-5 de anlatıldığı gibi PrBr ile çalışıldı.

2.3.1.1.B.6. Küme Dansitesini Tayini ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi

Yöntem 2.3.1.1.A-6 de anlatıldığı gibi PrBr ile çalışıldı.

2.3.1.1.B.7. İnce Tabaka Kromatografisi

Etken maddenin saflığının kontrolü için ince tabaka kromatografisi uygulandı. Adsorban silikajel G, çözücü sistemi derişik amonyak çözeltisi - metanol (1.5:100) kullanıldı ve Rf değeri tespit edildi.

2.3.1.1.B.8. Propantelin Bromürün Miktar Tayini

Çalışmamızda kullanılan PrBr ün miktar tayini analiz raporu firma tarafından verildiği için bu yönde bir çalışma yapılmamıştır.

2.3.1.2. HPMC ile Hazırlanan Matriks Tabletlerin Fizikokimyasal İncelemeleri

Bu bölümde model madde olarak seçilen, Teofilin'in standardizasyonu amaçlandı. Yine çalışmada kullanılan polimerlerin kontrolü 2.3.1.3.1 de olduğu gibi incelendi.

2.3.1.2.A. Teofilin standardizasyonu

2.3.1.2.A.1. Ultraviyole Spektrumu

Ultraviyole spekturumu sulu ortamda, YMS ında ve YBS ında 400-200 nm arasında alındı. ve maksimum absorbans gösterdiği dalga boyları tespit edildi.

2.3.1.2.A.2. İnfrarad Spektrumu

Yöntem 2.3.1.1.A.2 de anlatıldığı gibi teofilin ile çalışıldı.

2.3.1.2.A.3. Erime Derecesi Tayini

Yöntem 2.3.1.1.A.3 de anlatıldığı gibi teofilin ile çalışıldı.

2.3.1.2.A.4. Partikül Büyüklüğü Tayini

Yöntem 2.3.1.1.A.4 de anlatıldığı gibi teofilin ile çalışıldı.

2.3.1.2.A.5. Akışkanlık Tayini

Yöntem 2.3.1.1.A-5 de anlatıldığı gibi teofilin ile çalışıldı.

2.3.1.2.A.6. Küme Dansitesini Tayini ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi

Yöntem 2.3.1.1.A-6 da anlatıldığı gibi teofilin ile çalışıldı.

2.3.1.2.A.7. İnce Tabaka Kromatografisi

Etken maddenin saflığının kontrolü için ince tabaka kromatografisi uygulandı. Adsorban silikajel G, çözücü sistemi derişik amonyak çözeltisi - metanol (1.5:100) kullanıldı ve Rf değeri tespit edildi.

2.3.1.2.A.8. Teofilin Miktar Tayini

Çalışmamızda kullanılan Teofilin miktar tayini analiz raporu firma tarafından verildiği için bu yönde bir çalışma yapılmamıştır.

2.3.1.3. Polimer Seçimi

Hidrojel matriks tabletlerin hazırlanmasında jelatin ve HPMC olmak üzere iki farklı polimer kullanıldı. Jelatinle hazırladığımız yarı katı matriks disklerin formülasyonunda jelatin A ve B karışımı kullanıldı. HPMC' un ise üç değişik (E₅, E₅₀, E₄₅₀₀) vizkoziteye sahip tipi kullanılarak değişik geometri matriks tabletleri hazırlandı. Bu matriks tabletlerin salım hızı çalışmaları sonucu elde ettiğimiz % salım değerleri etken madde için çizdiğimiz hedef profil ile istatistiksel olarak karşılaştırarak ideal salım gösteren HPMC tipi seçildi. Daha sonra polimerin bu tipini kullanarak iki farklı etken madde-polimer oranı ve üç değişik yüzdede dolgu maddesi içeren, değişik geometride matriks tabletler hazırlandı.

2.3.1.3.1. Polimerlerde Yapılan Kontroller

2.3.1.3.1.A. Partikül Büyüklüğü Tayini

Bu çalışmada hidrojel matriks tabletlerin hazırlanmasında kullanılan polimer ve yardımcı maddeler için partikül büyüklüğü tayini yöntem 2.3.1.1.A.4 de anlatıldığı gibi yapıldı.

2.3.1.3.1.B. Viskozite Tayini

Viskozite tayini için, polimerlerin sudaki %2 lik çözeltileri hazırlanıp viskoziteleri ölçüldü.

2.3.1.3.1.C. Akışkanlık Tayini

Yöntem 2.3.1.1.A-5 de anlatıldığı gibi çalışıldı.

2.3.1.3.1.D. Küme Dansitesini Tayini ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi

Yöntem 2.3.1.1.A-6 de anlatıldığı gibi çalışıldı.

2.3.1.4. Salım Hızı Çalışmalarının Yapılacağı Ortamların Tespiti ve Hazırlanması

Çalışmanın bu kısmında jelatinle hazırlanan yarı katı matriks tabletlerde model madde olarak seçtiğimiz Ntf nin salım hızı çalışmaları USP XXII nin çözünürlük ortamı olarak önerdiği "pH 7.2 fosfat tamponu ile çözünürlük yöntemi olarak önerilen 100 rpm de döner sepet yöntemi" kullanılarak gerçekleştirildi. Salım hızı çalışmaları için diğer bir test yöntemi olarak NF XIV ün önermiş olduğu döner şişe yöntemi, pH 7.2 fosfat tamponu kullanılarak gerçekleştirildi. Seçilen ikinci model madde PrBr için çözünürlük çalışmaları USP XXII nin çözünürlük ortamı olarak önerdiği "pH 4.5 asetat tamponu ile çözünürlük yöntemi olarak önerilen 50 rpm döner palet yöntemi" kullanılarak gerçekleştirildi. Salım hızı çalışmaları için diğer bir test yöntemi olarak NF XIV ün önermiş olduğu döner şişe yöntemi, pH 4.5 asetat tamponu kullanılarak gerçekleştirildi.

HPMC kullanılarak hazırlanan matriks tabletlerde model madde olarak seçtiğimiz teofilinin salım hızı çalışmaları USP XXII nin teofilin tabletler için verdiği "distile su ortamında ve , 50 rpm döner palet yöntemi" kullanılarak gerçekleştirildi. Ayrıca bu etken maddenin salım hızı kontrolü için yarı değiştirme (half change) yöntemi de kullanıldı.

Ticari preparatların salım hızı çalışmaları, USP XXIII' ün zamana yayılmış salım yapan teofilin kapsüllerin salım hızı kontrolü için önerdiği şartlarda yapıldı. Bu çalışma için ilk bir saat (0-1 saat arası) YMS da test edildi. Daha sonraki saatlerde (2-8 saat arası) pH 6 fosfat tamponu salım hızı kontrolü için kullanıldı.

2.3.1.4.A. Fosfat Tamponunun Hazırlanması (80)

	<u>pH 7.2</u>	<u>pH 6</u>
Potasyum dihidrojen fosfat (0.2M)	50 mL	50 mL
Distile Su	200 mL	200 mL
Sodyum hidroksit (1N)	39.1 mL	5.6 mL
Distile su km	1000 mL	1000 mL

2.3.1.4.B. Asetat Tamponunun Hazırlanması (80)

Sodyum asetat (susuz)	1.64 g
Glasiyal asetik asit	1.25mL
Distile su km	1000 mL
pH 4.5 ± 0.05	

2.3.1.4.C. Yapay Mide Sıvısının Hazırlanması (80)

Sodyum klorür	2 g
Pepsin	—
Der. hidroklorik asit	7mL
Distile su km	1000 mL

Amerikan Farmakopesi XXII nin çözünürlük çalışmaları için vermiş olduğu yapay mide sıvısı, daha sonraki aşamalarda salım hızı kontrolü için UV spektroskopisi ile yapılacak miktar tayini çalışmalarında pepsinin girişim yapabileceği düşünülerek enzimsiz olarak hazırlandı.

Sodyum klorür, derişik hidroklorik asit üzerine eklenip, bir miktar suda çözdürüldü ve 1000 mL ye tamamlanıp pH sı ölçüldü (pH 1.2).

2.3.1.4.D. Yapay Bağırsak Sıvısının Hazırlanması (80)

Potasyum dihidrojen fosfat	6.8 g
Distile su	250 mL
0.2 N sodyum hidroksit	190 mL
Distile su	400 mL
Pankreatin	—
0.2 N sodyum hidroksit km	(pH 7.5±0.1)
Distile su km	1000 mL

Amerikan Farmakopesi XXII nin çözünürlük çalışmaları için vermiş olduğu yapay bağırsak sıvısı, daha sonraki aşamalarda salım hızı kontrolü için UV spektroskopisi ile yapılacak miktar tayini çalışmalarında pankreatinin girişim yapabileceği düşünülerek enzimsiz olarak hazırlandı.

Potasyumdihidrojen fosfat 250 mL distile suda çözündürüldü (A), 0.2 N sodyum hidroksit 400 mL distile su ile karıştırıldı (B), A ve B kısımları karıştırılıp 0.2 N sodyum hidroksit ile pH 7.5 ± 0.1 ' e getirildi ve distile su ile 1000 mL' ye tamamlandı.

2.3.1.4.E. Farklı pH larda Çözünme Ortamı Hazırlaması (104,105)

Yukarıda hazırlanışları anlatılan YMS ve YBS farklı oranlarda karıştırılarak aşağıda tablo 7 de verilen pH lardaki ortamlar elde edildi.

Tablo 9: YMS ve YBS ile hazırlanan farklı pH larda çözünme ortamları

Zaman (Saat)	YMS/YBS (mL)	pH
0-1	100/0	1.2
1-2	50/50	2.4
2-3	25/75	6.2
3-4	12.5/87.5	6.8
4-5	6.25/93.75	7.1
5-6	3/97	7.2
6-7	1/99	7.3
7-8	0/100	7.5

2.3.1.4.1. Teofilin İçin Hedef Profilin Belirlenmesi

Hidrojel matriks tabletlerde model madde olarak seçtiğimiz teofilinin uzatılmış etkili dozaj formunu tasarlamak için teorik bölüm, 1.7. de belirtildiği gibi hedef profili belirlemede etken maddeyi sıfırıncı dereceden bir kinetikle veren doz tasarımı uygulandı. Eşitlik 46 kullanılarak ilacın vucutta bulunması gereken miktar ve Eşitlik 47 kullanılarak ta sıfırıncı dereceden salım hız sabiti hesaplandı. Burada kullanılan farmakokinetik parametreler aşağıda verilmiştir (47). HPMC un üç değişik viskozitesi kullanarak hazırlanan, teofilin içeren hidrojel matriks tabletlerin dozlama aralığını ise 12 saat olarak düşünüldü.

$$k_a = 3.72 \text{ saat}^{-1}$$

$$k_d = 0.098 \text{ saat}^{-1}$$

$$V_d = 35.4 \text{ L}$$

$$t_{\max} = 1 \text{ saat}$$

$$C_{\min} = 5 \mu\text{g/mL}$$

$$C_{\max} = 10 \mu\text{g/mL}$$

2.3.1.5. U.V. ile Miktar Tayini İçin Kalibrasyon Eğrisi Çizimleri

Seçilen model maddelerin in vitro salım hızı tayini için farklı derişimlerde çözeltileri hazırlanıp, bu çözeltilere karşılık gelen absorbands değerleri okundu.

Nitrofurantoin'in kalibrasyon eğrisi: 10 mg Ntf tartıldı N,N DMF içersinde çözüdürülüp 10 mL ye tamamlandı. Buradan sırasıyla 10, 20, 30,.....,90, 100 µL numune alınıp, içinde 1mL fosfat tamponu bulunan tüpler içinde konuldu ve %1 lik N,N DMF çözeltisi ile 10mL ye tamamlandı. Buna karşılık gelen absorbands değerleri 370 nm de okundu.

Propantelin Bromür'ün kalibrasyon eğrisi: 100 mg PrBr tartıldı pH 4.5 asetat tamponu içersinde çözüdürülüp 10 mL ye tamamlandı. Bu çözeltiden farklı derişimlerde PrBr çözeltileri hazırlamak için 10, 20, 30,.....,90, 100 µL numune alınıp hacimleri 10 mL ye tampon çözelti ile tamamlandı. Buna karşılık gelen absorbands değerleri 280 nm de okundu.

Teofilinin distile su içindeki kalibrasyon eğrisi: 20 mg teofilin tartıldı, distile su içersinde çözüdürülüp 10 mL ye distile su ile tamamlandı. Bu çözeltiden farklı derişimlerde teofilin çözeltisi hazırlanmak için sırasıyla 10, 15, 20,.....,70, 80, 90, 100 µL numune alınıp 10 mL ye distile su ile tamamlandı. Buna karşılık gelen absorbands değerleri 272 nm de okundu.

Teofilinin YMS da ve YBS da kalibrasyon eğrisi: Teofilinin distile su içindeki kalibrasyon eğrisi çiziminde yaptığımız işlemler YMS ve YBS ile tekrarladı ve absorbands değerleri YMS için 271 nm de YBS için 272 nm de okudu.

Absorbans değerleri derişime karşı, en küçük kareler yöntemi ile regresyon analizine uygulandı. Derişim ile absorbands arasında ilişkiyi veren kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.

Her bir kalibrasyon eğrisi için 3 deneme yapıldı ve 3 deneme için de ayrı ayrı doğru denklemleri bulundu. Bu üç denemeden her bir "X" değeri için elde ettiğimiz "Y" değerini kullanmak suretiyle lack of fit (uyum) testi (249) uygulandı.

2.3.1.6. Çok Etkenli Deney Çalışmaları

Matriks tabletlerin hazırlanmasında söz konusu olan birden çok etkenin ve bunların değişik düzeylerinin aynı anda incelenebileceği çok etkenli deney çalışmaları için ilk olarak değişken düzeylerini tespit ederek deneysel planlama yapıldı.

2.3.1.6.1. Jelatinle Hazırlanan Yarı katı Matriks Tabletlerde Değişkenlik Düzeylerinin Tespiti

Jelatinle hazırlanan yarı katı matriks tabletlerden, etken maddenin salım hızında polimer oranı ve sertleştirme zamanının rol oynıyacağı düşünülerek, aşağıdaki düzenlemeler yapıldı. Bu düzenlemede parametrelerin seçimi tablo 9 da görülmektedir.

- Polimer: Jelatin (sabit)

1- Polimer yüzdesi (%10 , %20)

2- Sertleştirme zamanı (5 farklı sertleştirme zamanı)

3- Salım hızı kontrol yöntemi: İki farklı yöntem (Seçilen model maddelerden Ntf için farmakopenin salım hızı kontrolü için önerdiği döner sepet yöntemi ve NF XIV ün çözünürlük çalışmaları için önerdiği döner şişe yöntemi, yine PrBr için farmakopenin salım hızı kontrolü olarak önerdiği döner palet yöntemi ve NF XIV ün çözünürlük çalışmaları için önerdiği döner şişe yöntemi)

Tablo 9: 2x5x2 çok etkenli deney düzenlenmesi

P.yüzdesi*	Sertleştirme Zamanı**					Salım Hızı Kontrol Yöntemi.***
	Sertleşmeden	2 dak.	5 dak.	10 dak.	20 dak.	
%10	000	010	020	030	040	yöntem 1
%10	001	011	021	031	041	yöntem 2
%20	100	110	120	130	140	yöntem1
%20	101	111	121	131	141	yöntem2

* 1. değişken (iki düzeyli "0,1" - polimer yüzdesi; %10, %20)

** 2. değişken (beş düzeyli "0,1,2,3,4" - sertleştirme zamanı;sertleştirmeden, 2,5,10,20 dakika)

***3. değişken (iki düzeyli "0,1" - Ntf için döner sepet ve döner şişe, PrBr için döner palet ve döner şişe)

2.3.1.6.2. HPMC' la Hazırlanan Matriks Tabletlerde Değişkenlik Düzeyi Tespiti

HPMC ile hazırlanan matriks tabletlerde etken maddenin salım hızına polimer oranı ve polimer tipinin viskozitesinin etkili olabileceği düşünülür ve bu etkenlerin yanında tabletin geometrik şeklinin de salım hızına etkisi olacağı düşünülerek bu etki incelendi. Buna göre matriks tabletlerde değişken düzeyleri tespit edilerek, aşağıdaki

düzenlemeler yapıldı. Bu düzenlemede parametrelerin seçimi tablo 10 da görülmektedir.

• Polimer: HPMC (sabit)

1- Polimer viskozitesi: E₅, E₅₀, E₄₅₀₀ olmak üzere HPMC un üç farklı viskozite tipi

2- Polimer oranı: 1:0.5, 1:1 olmak üzere iki farklı etken madde - polimer oranı

3-Tablet geometrisi: üçgen, silindir, elipsoid

olmak üzere farklı matriks tabletler hazırlandı.

Tablo 10: 3x2x3 çok etkenli deney düzenlenmesi

Polimer Viskozitesi (HPMC)*			Polimer Oranı**	Tablet Geometrisi***
E ₅	E ₅₀	E ₄₅₀₀		
000	100	200	1:0.5	üçgen
001	101	201	1:0.5	silindir
002	102	202	1:0.5	elipsoid
010	110	210	1:1	üçgen
011	111	211	1:1	silindir
012	112	212	1:1	elipsoid

* 1. değişken (üç düzeyli "0,1,2" - polimer viskozitesi; E₅, E₅₀, E₄₅₀₀)

** 2. değişken (iki düzeyli "0,1" - polimer oranı; 1:0.5, 1:1)

***3. değişken (üç düzeyli "0,1,2" - tablet geometrisi; üçgen, silindir, elipsoid)

Daha sonraki aşamada model madde olarak seçilen teofilinin hedef profili çizilerek hazırlanan matriks tabletlerin in vitro salım hızlarının bu profile göre yorumlanmasıyla, çalışmanın bundan sonraki aşamasında HPMC' un E₅₀ tipinin kullanılmasına karar verildi. Bu yeni hazırlanan matriks tabletlerde değişken düzeyleri, tespit edilerek, aşağıdaki düzenlemeler yapıldı. Bu düzenlemede parametrelerin seçimi tablo 11 de görülmektedir.

• Polimer: HPMC E₅₀ (sabit)

1- Polimer Oranı (1:1, 1:0,5 olmak üzere iki farklı etken madde : polimer oranı)

2- Matrikse ilave edilen dolgu maddesi yüzdesi (% 0, %20, %40)

3- Tablet geometrisi (üçgen, silindir, elipsoid)

Bu değişkenler ile hazırlanan matriks tabletlerin salım hızı kontrolü için iki farklı yöntem 4. bir değişken olarak alındı.

4- Salım hızı kontrol yöntemi (iki farklı yöntem)

Tablo 11: 2x3x3x2 çok etkenli deney düzenlenmesi

Polimer Oranı*	Dolgu Maddesi**	Tablet Geometrisi***			Salım Hızı Kontrol Yöntemi****
		üçgen	silindir	elipsoid	
1:0.5	%0	0000	0010	0020	döner palet
1:0.5	%20	0100	0110	0120	döner palet
1:0.5	%40	0200	0210	0220	döner palet
1:0.5	%0	0001	0011	0021	döner sepet
1:0.5	%20	0101	0111	0121	döner sepet
1:0.5	%40	0201	0211	0221	döner sepet
1:1	%0	1000	1010	1020	döner palet
1:1	%20	1100	1110	1120	döner pedel
1:1	%40	1200	1210	1220	döner palet
1:1	%0	1001	1011	1021	döner sepet
1:1	%20	1101	1111	1121	döner sepet
1:1	%40	1201	1211	1221	döner sepet

* 1. değişken (iki düzeyli "0,1" - polimer oranı; 1:0.5, 1:1)

** 2. değişken (üç düzeyli "0,1,2" - dolgu maddesi yüzdesi, % 0, %20, %40)

***3. değişken (üç düzeyli "0,1,2" - tablet geometrisi; üçgen, silindir, elipsoid)

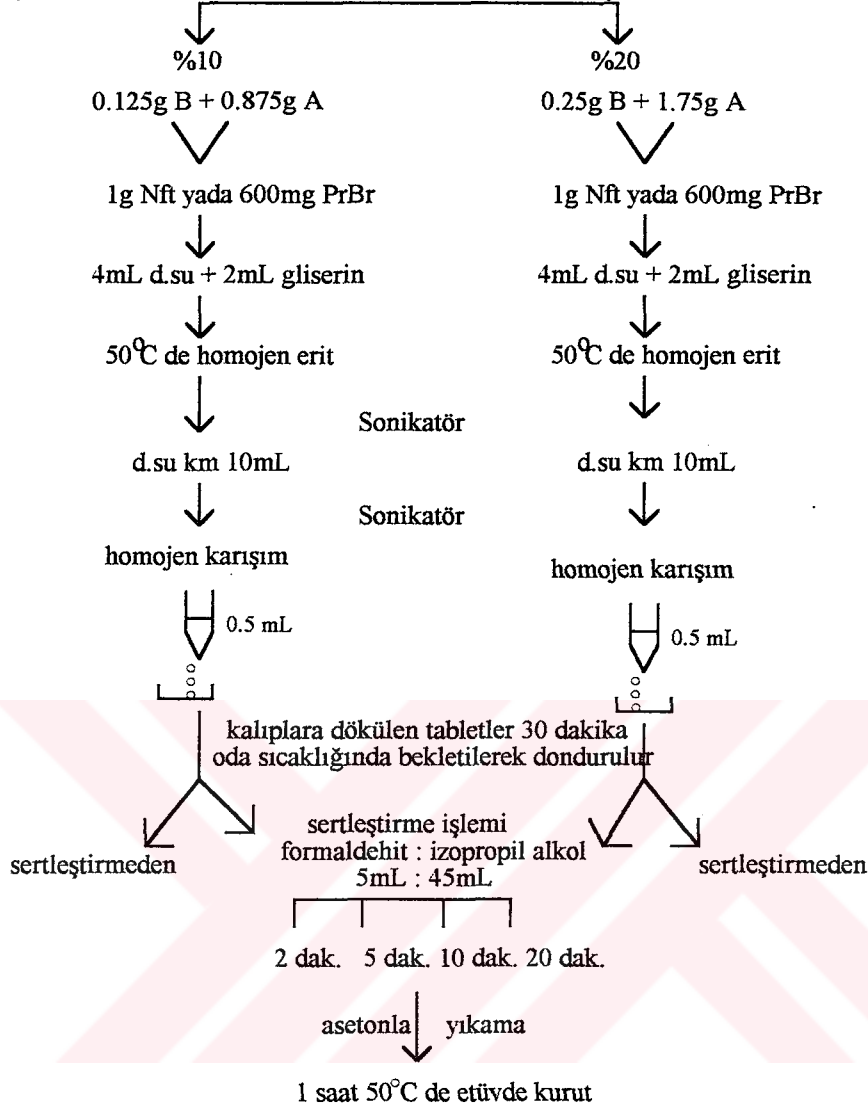
****4. değişken (iki düzeyli "0,1" - çözünürlük yöntemi; döner palet, döner sepet)

2.3.1.7. Hidrojel Matriks Tabletlerin Hazırlanması

2.3.1.7.1. Jelatinle Hazırlanan Yarı Katı Matriks Tabletlerin Hazırlanması

Formülasyonda iki farklı model madde kullanıldı. Her model madde için iki farklı konsantrasyonda hazırlanan yarı katı jelatin matriks tabletler beş farklı sürede sertleştirme işlemine tabi tutuldu. Şema 1 de bu işlemler şematik olarak anlatılmaktadır.

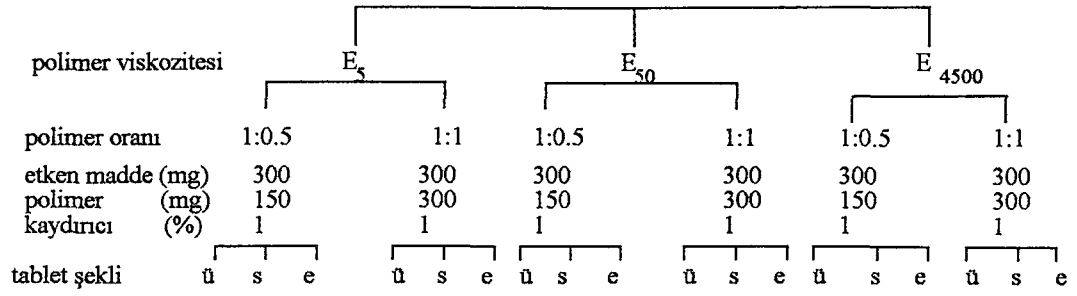
Şema 1: Jelatin A ve B kullanılarak hazırlanan yarı katı matriks disklerin hazırlanması



2.3.1.7.2. HPMC ile Hazırlanan Matriks Tabletlerin Hazırlanması

İlk olarak hazırlanacak matriks tabletlerin formülasyonunda kullanılacak ideal viskoziteli polimeri seçmek için ön çalışma yapıldı. Bunun için iki farklı oranda üç değişik viskozitede HPMC kullanılarak üç değişik geometrik şekilli tabletler basıldı. Etken madde, polimer ve %1 oranında kaydırıcı (magnezyum stearat) içeren toz kübük karıştırıcıda 5 dakika karıştırıldı ve tabletler sabit basınçta (5 ton) basıldı. Şema 2 de bu işlemler şematik olarak anlatılmaktadır.

Şema 2: HPMC ile hazırlanan matriks tabletler



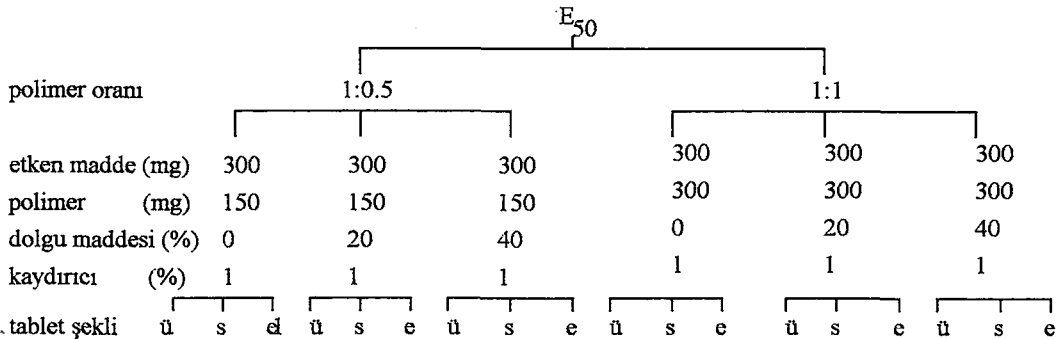
ü = üçgen şekilli tablet

s = silindir şekilli tablet

e = elipsoid şekilli tablet

Daha sonra yapılan in vitro çözünürlük çalışmaları sonucu, etken maddenin çizilen hedef profile en yakın salım profili veren tablet formülasyonundaki polimer tipi kullanılarak, çalışmalara devam edildi.

E₅₀ polimer tipi kullanılarak hazırlanan yeni tablet formülasyonlarında, etken madde ve polimerin iki farklı oranı kullanıldı. Her oran için üç farklı yüzdede dolgu maddesi (dibazik kalsiyum fosfat) içeren ve üç farklı geometride matriks tablet hazırlandı. Matriks tabletlere kaydırıcı olarak, magnezyum stearat %1 oranında ilave edildi. Tozlar kübük karıştırıcıda 5 dakika karıştırıldı ve tabletler sabit basınçta basıldı. Şema 3 te bu işlemler şematik olarak anlatılmaktadır.

Şema 3: HPMC E₅₀ tipi kullanılarak hazırlanan matriks tabletler:

2.3.1.8. Hidrojel Matriks Tabletlerin Basımı

Jelatinle hazırlanan yarı katı matriks tabletlerin hazırlanması için; Hazırlanan homojen eriyikten 0.5 mL enjektöre çekilip, 1.1 cm çapında silindir şekilli kalıplara döküldü. Tabletler donduktan sonra kalıplarından çıkarıldı.



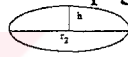
HPMC ile hazırlanan matriks tabletler için; Üç farklı tablet kalıbı hazırlandı. Bu kalıplar 916 paslanmaz çelikten olup serleştirilme işlemine tabi tutulmuştur. Tabletler direk basım yöntemiyle tüm formülasyonlar için 5 ton basınçta basıldı.

1- Üçgen şeklinde tabletlerin hazırlanması için, her bir kenarı 1.66 cm olan eşkenar üçgen şeklinde düz yüzeyli bir zımba ve mührü kullanarak,

2- Silindir şeklinde tabletlerin hazırlanması için, çapı 1.3 cm olan silindir şeklinde düz bir zımba ve mührü kullanarak,

3- Elipsoid şeklinde tabletlerin hazırlanması için, dip kısmı konkav bir mührü ve çapı 1.45 cm olan düz bir zımba kullanılarak tabletler basıldı

Aşağıda verilen formüller tabletlerin yüzey alan ve hacimlerini hesaplamada kullanıldı.

Tabletlerin üstten görünüşü ⇒	Üçgen (üçgen prizma) 	Silindir 	Elipsoid (küre kapağı) 
alan	$A = \frac{\sqrt{3}}{2} a^2 + 3ah$	$A = 2\pi r(h+r)$	$A = \pi(2r_2^2 + h^2)$
hacim	$H = \left(\frac{\sqrt{3}}{4}\right) a^2 h$	$H = \pi r^2 h$	$H = \frac{\pi h}{6} (3r_2^2 + h^2)$

2.3.1.9. Hazırlanan Hidrojel Matriks Tabletlerin ve Teofilinin Ticari Preparatlarının Kontrolü

Bu kısımda hazırlanan hidrojel matriks tabletler ile teofilinin kontrollu ve uzatılmış salım yapan iki ticari preparatı üzerinde yapılan kalite kontrol çalışmaları verilmiştir.

2.3.1.9.1. Salım Hızı Çalışmaları

Hazırlanan hidrojel tipi yarı katı matriks tabletlerin salım hızı çalışmaları seçtiğimiz model maddeler için USP XXII' nin önerdiği çözünürlük ortamlarında ve hızlarında çalışılarak yapıldı. Bunun yanısıra salım hızı kontrolü için diğer bir yöntem olarak NF XIV önerdiği döner şişe yöntemi kullanıldı.

HPMC' un üç farklı viskoziteye sahip tipleri kullanılarak hazırlanan, teofilin matriks tabletlerde, salım profilleri, etken maddenin bizim tarafımızdan belirlenen hedef profiline ve Parab ve arkadaşlarınca (33) önerilen, yüzde salım kriterlerine göre

istatistiksel olarak irdelendi. Böylece, tabletlerimizin hazırlanmasında kullanılacak olan HPMC' un ideal tipine karar verildi. Bundan sonraki aşamada ideal polimer tipi ile, iki farklı ilaç-polimer oranı kullanarak, üç farklı geometride ve üç farklı yüzde dolgu maddesi içeren HPMC E₅₀ matriks tabletler hazırlandı. Hazırlanan hidrojel tabletler USP XXII' nin önerdiği döner sepet ve palet yöntemi ile test edildi. Salım hızı çalışmaları sonucu elde edilen salım hız sabitleri, t dağılım testi kullanılarak % 95 güven aralıkları hesaplandı. Hesaplanan bu güven aralıkları Parab ve arkadaşlarının (33) verdiği % salım değerleri ile karşılaştırıldı. Hem t dağılım testi sonucu hemde etken maddenin hedef profiline benzer salım gösteren tablet şekli ideal olarak tespit edilen klasik silindirik şekilli tablet formülasyonu ile YMS ve YBS farklı oranlarda karıştırarak hazırlanan yarı değiştirme yöntemini kullanarak hem döner palet hemde döner şişe yöntemi ile test edildi.

Teofilinin, kontrollü ve uzatılmış salım yapan iki ticari preparatlarının salım hızı çalışmaları, USP XXIII' ün (247) teofilinin zamana yayılmış salım yapan (Extended release) kapsüllerinin salım hızı kontrolü için önerdiği şartlarda yapıldı.

2.3.1.9.2. Çap ve Kalınlık

Çap ve kalınlık tayinleri her formülasyon için 10 tablet üzerinde yapıldı. Kalınlıkların ortalamadan sapmaları hesaplandı.

2.3.1.9.3. Sertlik

Sertlik tayinleri Monsanto aletiyle 10 tablet üzerinde yapılarak ortalamalar alındı.

2.3.1.9.4. Ağırlık Sapması

Tabletlerin ağırlık sapması TF 1974 ve BP 1980 de istenilen şekilde 20 adet tablet üzerinde yapılarak ortalamalar alındı.

2.3.1.9.5. Etken Madde Miktar Tayini

A. Ntf içeren yarı katı matriks tabletlerde etken madde miktar tayini;

Sertleştirilme işlemine tabi tutulmayan tabletler 37°C de çalkalayıcı su banyosunda 25 mL pH 7.2 fosfat tamponu ile iki defa ekstre edildi. Kantitatif süzgeç kağıdından süzülerek 100 mL ye tampon çözelti ile tamamlandı. Bu çözeltiden 100 µL

örnek alınıp, üzerine 1 mL fosfat tamponu konup, 10 mL ye %1 lik N,N DMF ile tamamlanarak spektrofotometrede 370 nm de boşa karşı absorbansları okundu. Daha sonra yöntem 2.3.1.5. te oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile spektrofotometrik olarak miktar tayini yapıldı. Etken madde miktar tayini için üç seri çalışma yapıldı.

B. PrBr içeren yarı katı matriks tabletlerde etken madde miktar tayini;

Sertleştirilme işlemine tabi tutulmayan tabletler 37°C de çalkalayıcı su banyosunda 25 mL pH 4.5 asetat tamponu ile iki defa ekstre edildi. Kantitatif süzgeç kağıdından süzülerek 100 mL ye asetat tamponu ile tamamlandı. Bu çözeltilerden 1 mL örnek alınıp 5 mL ye tampon çözelti ile tamamlanarak spektrofotometrede 280 nm de boşa karşı absorbansları okundu. Daha sonra yöntem 2.3.1.5. te oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile spektrofotometrik olarak miktar tayini yapıldı. Etken madde miktar tayini için üç seri çalışma yapıldı.

C. Teofilin içeren HPMC matriks tabletlerde etken madde miktar tayini;

Matriks tablet havanda toz edilip 37°C de çalkalayıcı su banyosunda 50 mL distile su ile iki defa ekstre edildi. Kantitatif süzgeç kağıdından süzülerek 250 mL ye distile su ile tamamlandı. Bu çözeltilerden 100 µL örnek alınıp 10 mL ye distile su ile tamamlanarak spektrofotometrede 272 nm de boşa karşı absorbansları okundu. Daha sonra yöntem 2.3.1.5. te oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile spektrofotometrik olarak miktar tayini yapıldı. Etken madde miktar tayini için üç seri çalışma yapıldı.

2.3.1.9.6. Dağılma Süresi Tayini

6 adet tablet dağılma süresi tayin aletine yerleştirildi ve 37°C' deki YMS' daki dağılma süreleri tespit edildi.

2.3.1.9.7. Hazırlanan Matriks Tabletlerde İçerik Homojenliği Tayini

Bunun için hazırlanan matriks tabletlerin içerdikleri etken madde oranının 1/4 üne eşdeğer gelecek şekilde tabletler çeşitli yerlerinden parçalanarak tartıldı. Her etken maddenin miktar tayini yöntem 2.3.1.9.5. te tarif edildiği gibi çalışılarak etken madde miktar tayini yapıldı. İşlem üç kez tekrarlandı.

2.3.1.9.8. Termal Analiz

HPMC tabletlerde etken madde olarak kullanılan Teofilin için herhengi bir katı hal inaktivasyonu olup olmadığını saptamak amacı ile Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) kullanılarak termal analizi yapıldı (257).

Formülasyona giren maddelerin 25-300°C sıcaklık aralığında ayrı-ayrı termogramları alındı. Aynı şekilde tabletler için, havanda toz edilerek elde edilen toz karışımlarının termogramları alındı.

Yaklaşık 20 mg olarak tartılan örnekler alüminyum DSC kabına yerleştirildikten sonra dakikada 5°C sabit ısıtma hızı ile 25-300°C aralığında taranmıştır.

2.3.2. Salım Mekanizması Analizi

Salım mekanizmasını belirlemek için etken madde salımının sıfırcı ve birinci derece, Higuchi ve Hixson-Crowell eşitliklerine uyum (goodness of fit) analizi yapılmıştır. Bu yöntem ilk defa Bamba ve arkadaşları (258,259) tarafından bu amaç için uygulanmıştır. Araştırmacılar bir sistemden ilacın salım hızını saptayabilmek için aşağıdaki mekanizmaları önermişlerdir.

- a) Suyun penetrasyonu,
- b) Jelasyon hızı,
- c) Jelden ilacın difüzyon hızı,
- d) Penetre olmuş su içinden ilacın difüzyon hızı,
- e) Higuchi por penetrasyonu,

Eğer bir sistemde salım modeli a, b veya c basamaklarına göre gerçekleşiyorsa, 1. dereceden salım söz konusudur ve eşitlik 62 uygulanmalıdır, eğer salım d işlemine göre oluşuyorsa küpkök kanunu geçerlidir ve eşitlik 63 uygulanmalıdır ve eğer poroz penetrasyon gerçekleşiyorsa Higuchi karekök kanunu eşitlik 64 uygulanmalıdır. Bir sistemden salım zamanla doğru orantılı olarak gerçekleşiyorsa eşitlik 65 uygulanmalıdır.

$$\ln W = -k_f t + i \quad (\text{Eşitlik 62})$$

$$\sqrt[3]{100 - W} - \sqrt[3]{W} = k_c t \quad (\text{Eşitlik 63})$$

$$100 - W = k_d \sqrt{t} \quad (\text{Eşitlik 64})$$

$$W = 100 - k_o t \quad (\text{Eşitlik 65})$$

t = Zaman (dakika)

W = % çözünmeden kalan ilaç

k_f = Birinci derece hız sabitesi (dakika⁻¹)

k_c = Küpkök salınma hız sabitesi (mg/dakika^{1/3})

k_d = Higuchi salınma hız sabitesi (mg/dakika^{1/2})

k_o = Sıfırcı dereceden salınma hız sabitesi (dakika)

i = Eşitlik 62 için log-lineer eğrinin kesişimi

Deneysel çalışmalar sonucu elde edilen salım profili bulguları yukarıda belirtilen dört eşitliğe uygulanarak, determinasyon katsayıları ve artık kareler toplamının serbestlik derecesine oranı hesaplanmıştır. En az sapma gösteren eşitlik sistemden salımını tanımlamaktadır.

Teofilinin ticari preparatlarının salım hızı bulguları yukarıda belirtildiği şekilde analizi yapılarak determinasyon katsayıları hesaplandı.

2.3.3. Higuchi Hız Sabiti Kullanılarak İdeal Geometrik Şeklin Tespit Yöntemi

İdeal formülasyonun ve geometrik şeklin belirlenmesi için, yukarıda belirtilen yöntemlere ilaveten, Parabol ve arkadaşları (33) tarafından teofilin matris tabletler için verilen % salım kriterleri kullanılarak maksimum ve minimum Higuchi hız sabitleri hesaplandı. Böylece teorik olarak hesaplanan bu hız sabiteleri ile hazırladığımız formülasyonlar için hesaplanan hız sabiteleri, karşılaştırılmıştır.

2.3.4. "n" Değerinin Hesaplanması

HPMC E₅₀ kullanılan tüm fonksiyonlar için Peppas' ın (159) geliştirdiği semi ampirik, $M_t/M_\infty = k \cdot t^n$ eşitliği kullanılarak salım verilerinin daha ileri analizi yapılmış ve salım mekanizmasını belirleyen "n" değeri hesaplanmıştır. Bu eşitliği daha kolay analizlemek için logaritmik dönüşümü yapılmış şekli, $\log M_t/M_\infty = \log k + n \log t$ eşitliği kullanılmıştır.

2.3.5. Hazırlanan Hidrojel Tabletlerin Fotoğraf Çekimleri

Hazırlanan hidrojel matris tabletler dissolüsyon ortamından belli zaman aralıklarında alınıp, kumpas üzerine konarak tabletlerin zamana bağlı olarak, değişimleri milimetrik olarak incelendi ve fotoğrafları çekildi. Ayrıca geometrik ölçümleri yapılarak görünen yüzey alanları hesaplandı.

3. BULGULAR

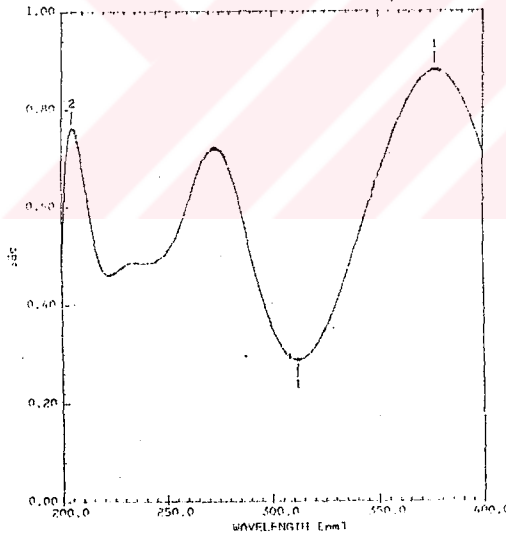
Bu bölümde seçtiğimiz etken maddelerin ve kullanılan polimerlerin fizikokimyasal özellikleri, hazırlanan tabletlerde yapılan kontroller, in vitro salım hızı profili, istatistiksel değerlendirmeler ve salım mekanizmasının analiz bulgularına yer verilmiştir.

3.1. Etken Maddelerin Özelliklerinin Tayini

3.1.1. Nitrofurantoinin Standardizasyonuna Ait Bulgular

3.1.1.1. Ultraviyole Spektrumu

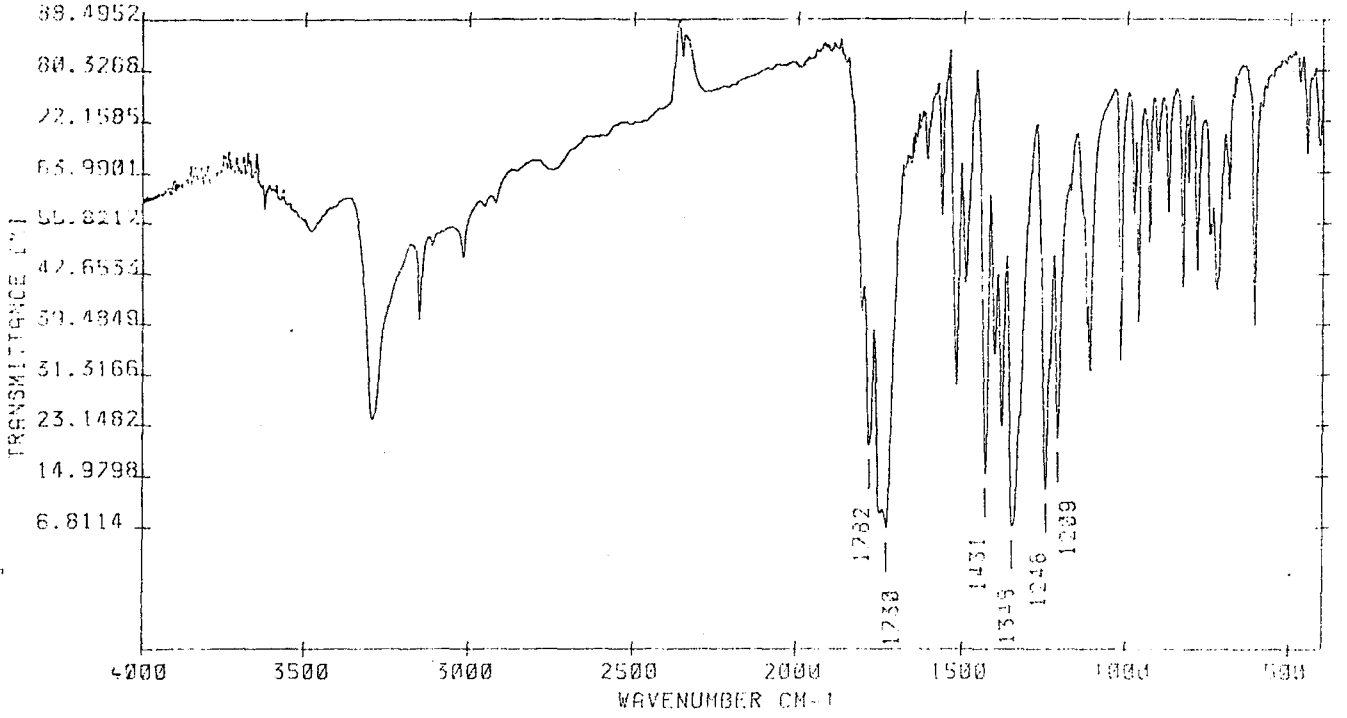
Ntf nin UV spektrumu, USPXXII' nin Ntf tabletler için çözünme ortamı olarak önerdiği pH 7.2 fosfat tamponunda alındı. Spekturumun 370 nm dalga boyunda maksimum absorbans verdiği bulundu. Bulunan bu değer literatürlerde belirtilen değere uygunluk göstermektedir (204,220). Şekil 2 de ntf nin UV spektrumu görülmektedir.



Şekil 2: Nitrofurantoinin pH 7.2 fosfat tamponunda alınmış UV spektrumu

3.1.1.2. IR Spektrumu

Ntf nin aşağıda verilmiş olan IR spektrumunun göstermiş olduğu absorpsiyon bantları; 3292, 1782-1730, 1519-1348, 964, 1245-1018 cm^{-1} olarak tespit edilmiştir. Bu değerler literatürün vermiş olduğu IR bantları ile uyum göstermektedir (204).



Şekil 3: Nitrofurantoinin KBr disk içinde alınan IR spektrumu

3.1.1.3. Erime Derecesi

Deneysel bölüm 2.3.1.1.A.3' te anlatıldığı gibi çalışılarak, Ntf için bulunan ortalama 271.3 °C'lik erime derecesi değeri, literatürlerde verilmiş olan değere uyum göstermektedir (204,220).

Tablo 12: Nitrofurantoinin erime derecesine ait bulgular

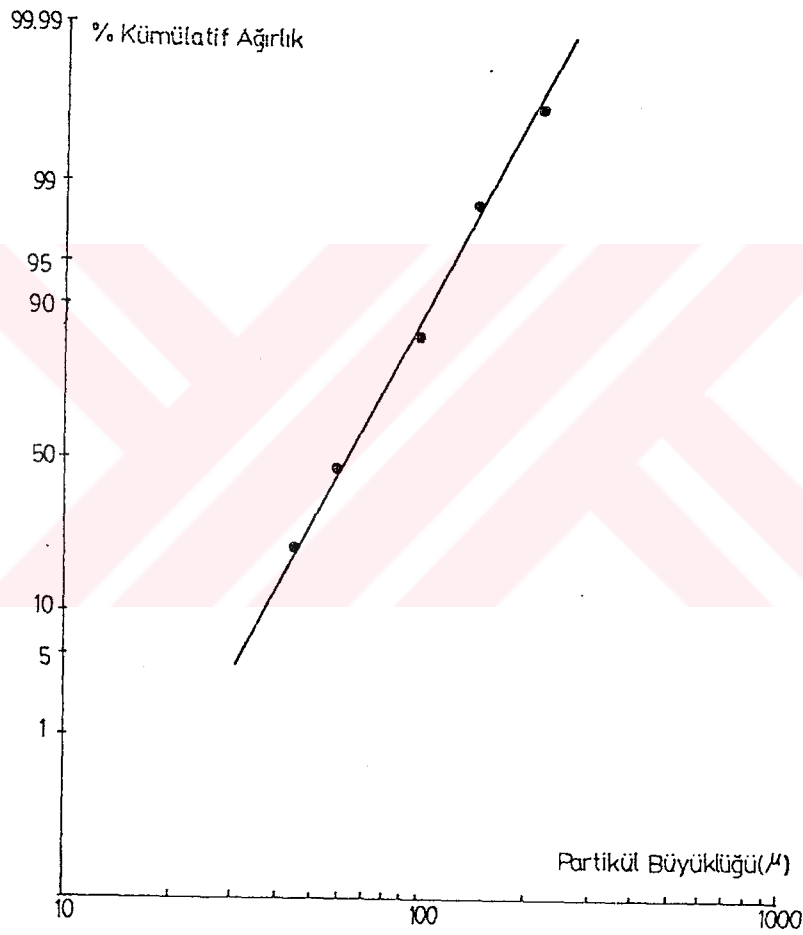
Nitrofurantoin	Erime Derecesi (°C)
Deneme 1	270
Deneme 2	272
Deneme 3	272
Ortalama ± S.S	271.3 ± 1.154
Standart Hata	0.666

3.1.1.4. Partikül Büyüklüğü

Partikül büyüklüğü tayini 2.3.1.1.A.4' de anlatıldığı şekilde yapıldı. Kombine elek sisteminden elenen tozlar tartıldı ve logaritma-olasılık kağıdının logaritmik skalasına elek büyüklüğü, olasılık skalasına ise ağırlığın kümülatif yüzdesi yerleştirildi. Daha sonra bu değerler bir doğru ile birleştirildi (Şekil 4). Bu doğru yardımıyla hesaplanan ortalama partikül büyüklüğü 78 µm olarak bulundu.

Tablo13: Nitrofurantoinin elek analizi ile partikül büyüklüğü dağılım sonuçları

Elek Numarası (Mesh)	Elek Çapı (μm)	Toz Madde (gr)	% Ağırlık	% Kümülatif Ağırlık
> 60	> 250	0.41	1.74	99.94
60-120	250-125	3.40	14.4	98.2
120-200	125-75	8.70	36.8	83.8
200-270	75-53	6.17	26.1	47
< 270	< 53	4.93	20.9	20.9



Şekil 4: Nitrofurantoinin elek analizi ile partikül büyüklüğü dağılım grafiği

3.1.1.5. Akışkanlık Hızı ve Yiğın Açısı

Akışkanlık tayini deneysel bölüm 2.3.1.1.A.5 de anlatıldığı gibi çalışılarak belirlendi. Yapılan bu çalışma ile akış hızı 0.438 gr/sn ve 0.833 mL/sn olarak, yiğın açısı ise 43° olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre toz orta akışkan özellik göstermektedir.

3.1.1.6. Küme Dansitesi ve Konsolidasyon Özellikleri

Küme dansitesi tayini için deneysel bölüm 2.3.1.1.A.6. da anlatıldığı gibi çalışılarak, % sıkışabilirlik % 21.02 olarak bulundu. Bulunan bu değere göre toz orta akışkan özellik göstermektedir.

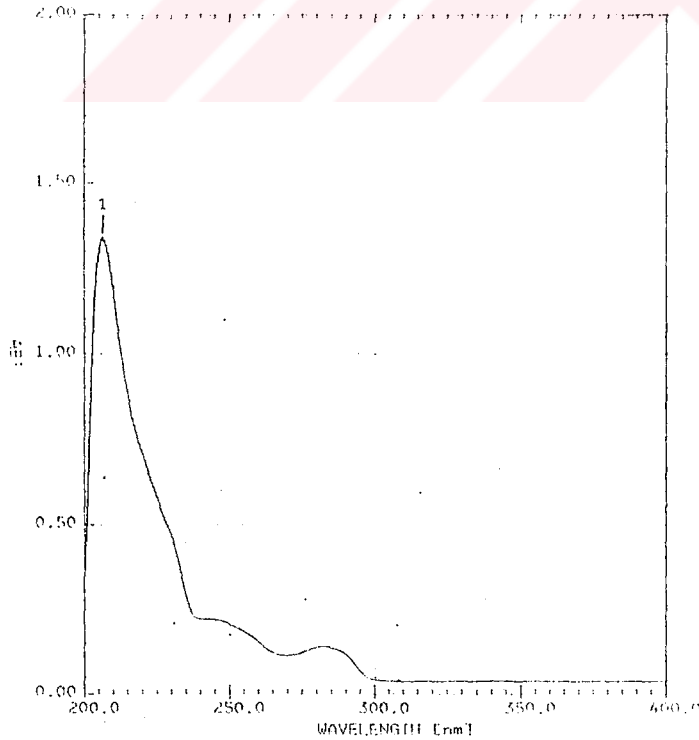
3.1.1.7. İnce Tabaka Kromatografisi

Etken maddenin safsızlığının tayini için deneysel bölüm 2.3.1.1.A.7. de anlatıldığı gibi çalışıldı. Etken maddenin tek bir leke verdiği ve Rf değerinin 0.89 olduğu bulundu.

3.1.2. Propantelin Bromür Standardizasyonuna Ait Bulgular

3.1.2.1. Ultraviyole Spektrumu

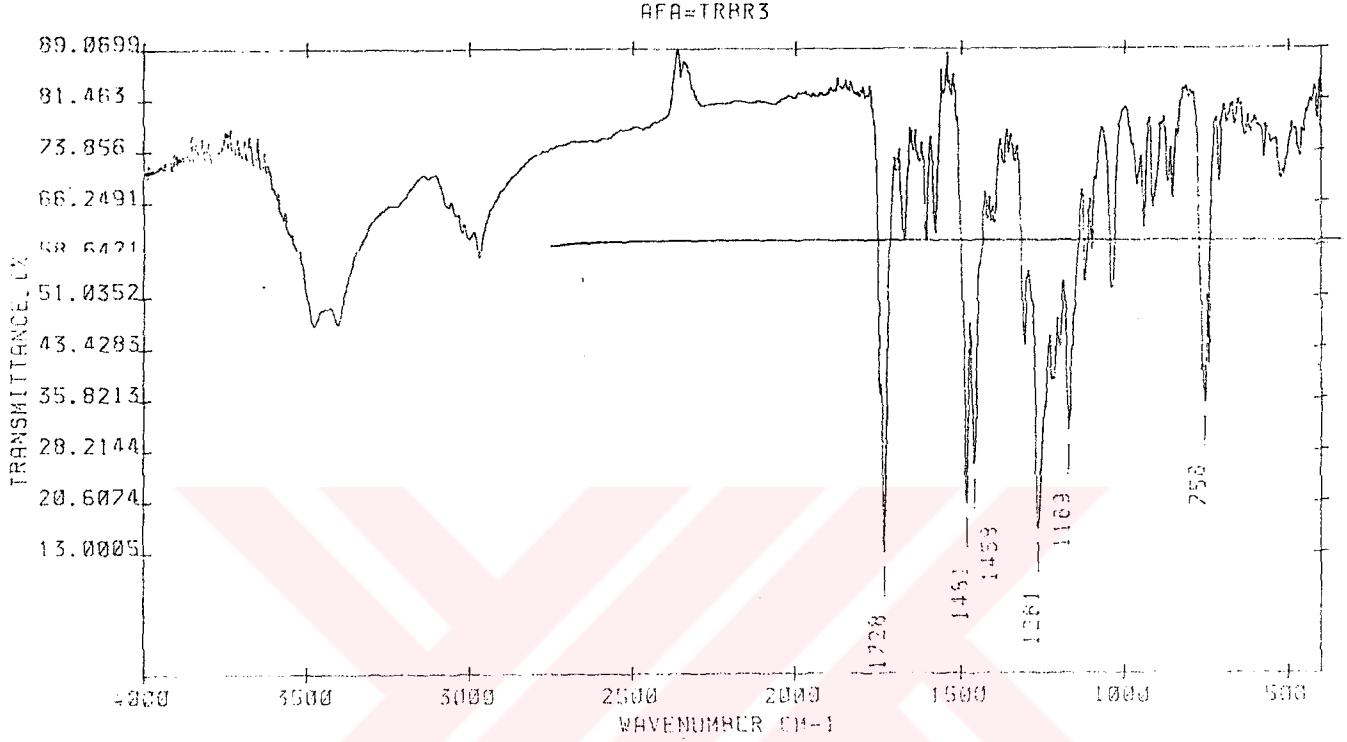
PrBr ün UV spektrumu, USP XXII' nin PrBr tabletler için çözünme ortamı olarak önerdiği pH 4.5 asetat tamponunda alındı. Spekturumun 280 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon verdiği belirlendi. Bulunan bu değerler literatüre uygunluk göstermektedir (204,220). Şekil 5 de PrBr ün UV spektrumu görülmektedir.



Şekil 5: Propantelin bromür pH 4.5 asetat tamponunda alınmış UV spektrumu

3.1.2.2. IR Spektrumu

PrBr' ün aşağıda verilmiş olan IR spektrumunun göstermiş olduğu absorpsiyon bantları; 1728, 1481, 1458, 1261, 1169, 759 cm^{-1} olarak tespit edilmiştir. Bu değerler literatürün vermiş olduğu IR bantları ile uyum göstermektedir (204).



Şekil 6: Propantelin bromürün KBr disk içinde alınan IR spektrumu

3.1.2.3. Erime Derecesi

DeneySEL bölüm 2.3.1.1.A.3' te anlatıldığı gibi çalışılarak PrBr için bulunan ortalama 148.6 °C'lik erime derecesi değeri, literatürlerde verilmiş olan değerlere uyum göstermektedir (204,220).

Tablo 14: Propantelin bromürün erime derecesine ait bulgular

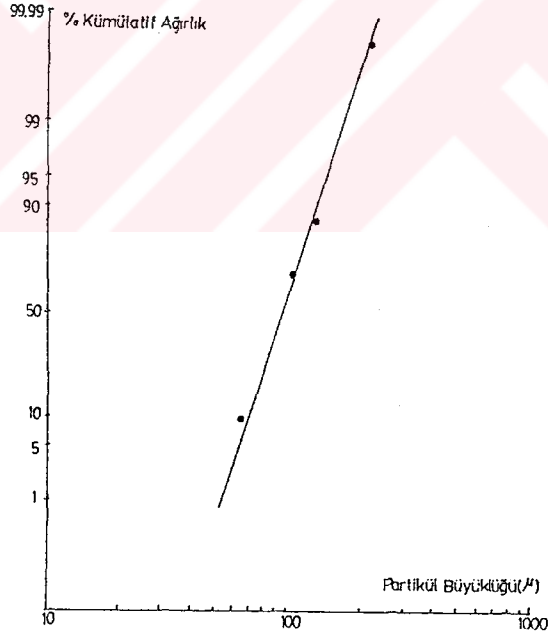
Propantelin Bromürün	Erime Derecesi (°C)
Deneme 1	148
Deneme 2	150
Deneme 3	148
Ortalama \pm S.S	148.6 \pm 1.15
Standart Hata	0.666

3.1.2.4. Partikül Büyüklüğü

Partikül büyüklüğü tayini 2.3.1.1.A.4' de anlatıldığı şekilde yapıldı. Kombine elek sisteminden elenen tozlar tartıldı ve logaritma-olasılık kağıdının logaritmik skalasına elek büyüklüğü, olasılık skalasına ise ağırlığın kümülatif yüzdesi yerleştirildi. Daha sonra bu değerler bir doğru ile birleştirildi (Şekil 7). Bu doğru yardımıyla bulunan ortalama partikül büyüklüğü 94 μm olarak bulundu.

Tablo15: Propantelin bromürün elek analizi ile partikül büyüklüğü dağılım sonuçları

Elek Numarası (Mesh)	Elek Çapı (μm)	Toz Madde (gr)	% Ağırlık	% Kümülatif Ağırlık
> 60	> 250	4.68	19.3	99.98
60-120	250-125	2.76	11.4	80.68
120-200	125-75	14.8	61.1	69.28
200-270	75-53	1.98	8.18	8.18
< 270	< 53	-	-	-



Şekil 7: Propantelin bromürün elek analizi ile partikül büyüklüğü dağılım grafiği

3.1.2.5. Akışkanlık Hızı ve Yiğın Açısı

Akışkanlık tayini deneysel bölüm 2.3.1.1.A.5 de anlatıldığı gibi çalışılarak belirlendi. Yapılan bu çalışma ile akış hızı 0.135 gr/sn ve 0.483 mL/sn olarak, yiğın açısı ise 53° olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre tozumuz kötü akışkan özellik göstermektedir.

3.1.2.6. Küme Dansitesi ve Konsolidasyon Özellikleri

Küme dansitesi tayini için deneysel bölüm 2.3.1.1.A.6 da anlatıldığı gibi çalışılarak, % sıkışabilirlik % 31.4 olarak bulundu. Bulunan bu değere göre toz az akışkan özellik göstermektedir.

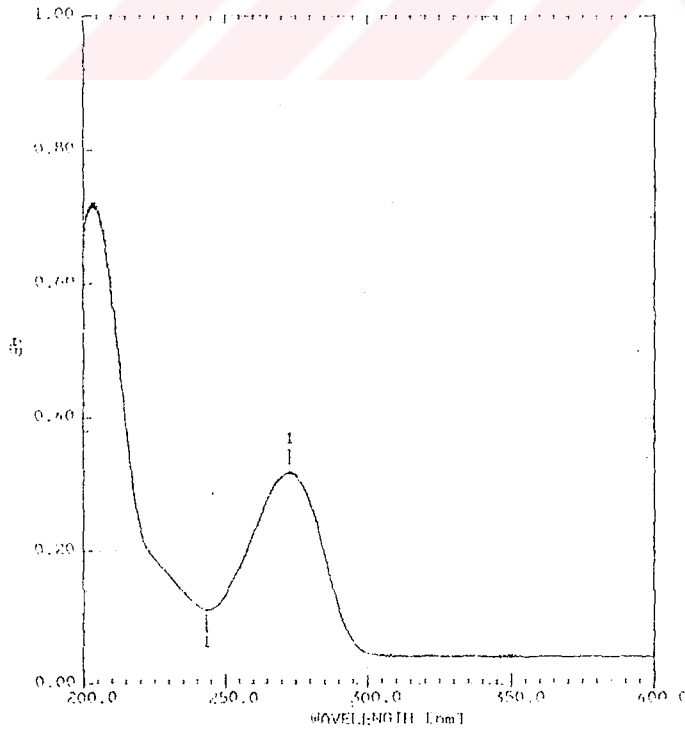
3.1.2.7. İnce Tabaka Kromatografisi

Etken maddenin safsızlığının tayini için deneysel bölüm 2.3.1.1.B.7. de anlatıldığı gibi çalışıldı. Etken maddenin tek bir leke verdiği ve Rf değerinin 0.44 olduğu bulundu.

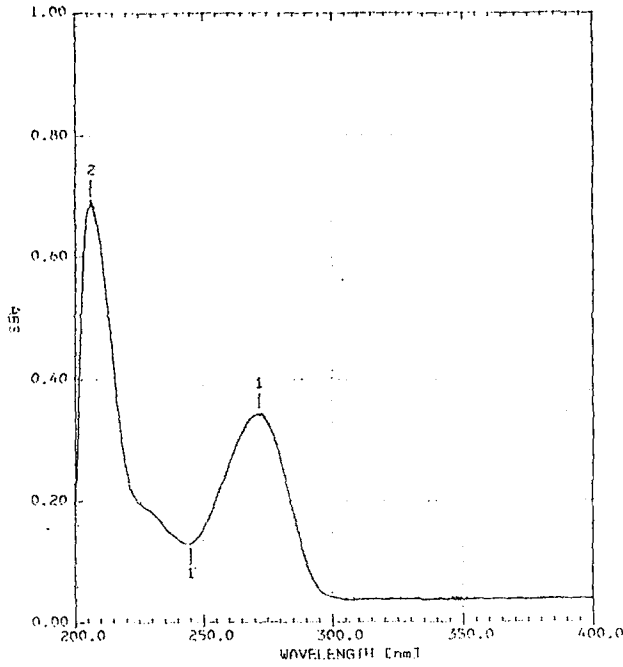
3.1.3. Teofilinin Standardizasyonuna Ait Bulgular

3.1.3.1. Ultraviyole Spektrumu

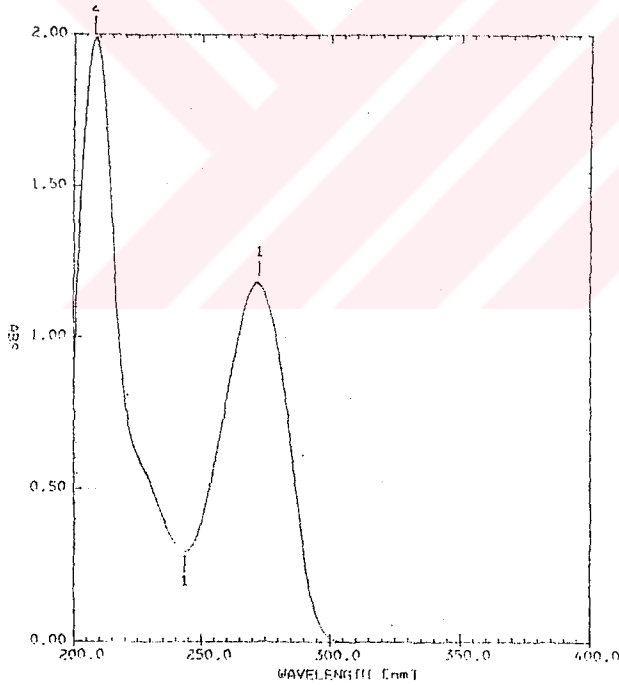
Teofilinin UV spektrumu, distile suda, YMS, YBS' larında alındı ve spektrumların sırasıyla 272, 271 ve 272 nm dalga boylarında maksimum absorbanstı tespit edildi. Bulunan bu değerler literatürlere uygunluk göstermektedir (204,220). Şekil 8,9,10 da teofilinin sırasıyla distile suda, YMS da ve YBS da alınan UV spektrumu görülmektedir.



Şekil 8: Teofilinin distile suda alınmış UV spektrumu



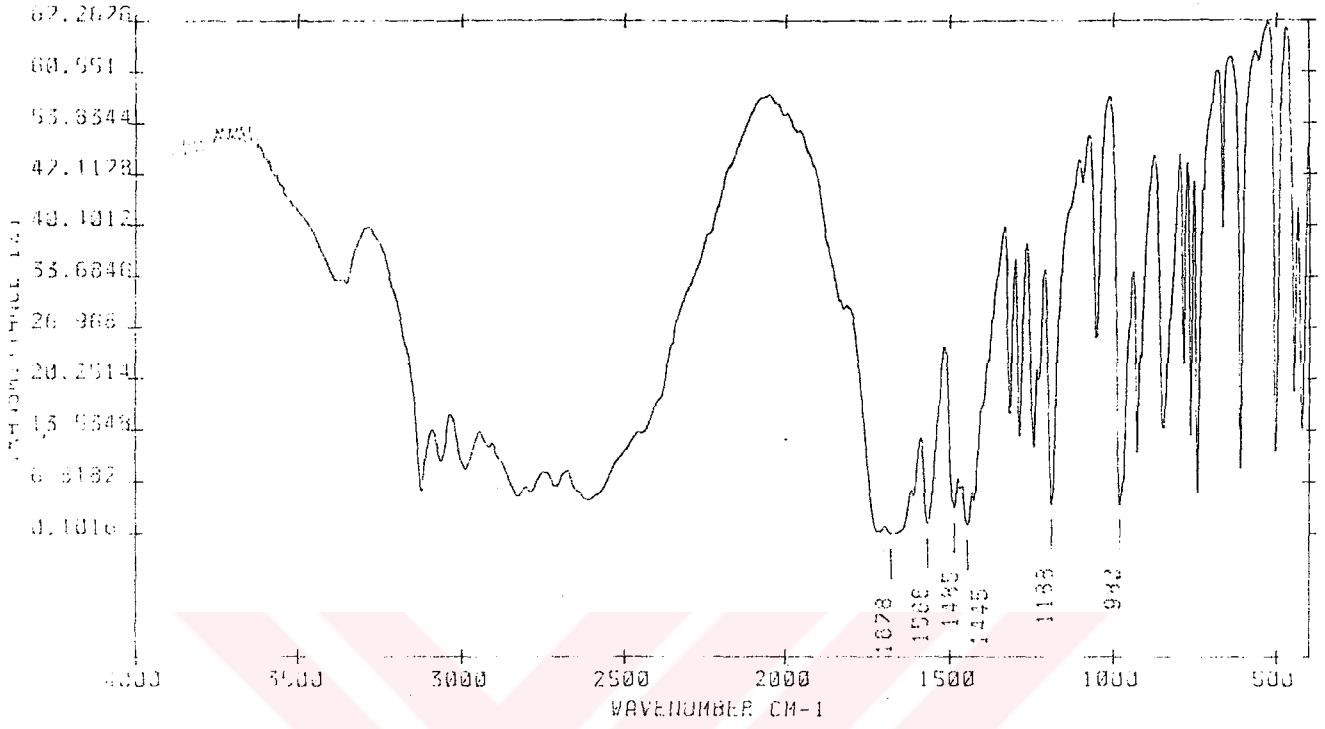
Şekil 9: Teofilinin YMS da alınmış spekturumu



Şekil 10: Teofilinin YBS da alınmış spekturumu

3.1.3.2. IR Spekturumu

Teofilinin aşağıda verilmiş olan IR spektrumunun göstermiş olduğu absorpsiyon bantları; 1678, 1566, 1485, 1445, 1188, 980 cm^{-1} olarak tespit edilmiştir. Bu değerler literatürün vermiş olduğu IR bantları ile uyum göstermektedir (204).



Şekil 11: Teofilinin KBr disk içinde alınan IR spektrumu

3.1.3.3. Erime Derecesi

DeneySEL bölüm 2.3.1.1.A.3' te anlatıldığı gibi çalışılarak teofilin için bulunan ortalama 263.3'lük erime derecesi değeri, literatürlerde verilmiş olan değere uyum göstermektedir (204,220).

Tablo 16: Teofilinin erime derecesine ait bulgular

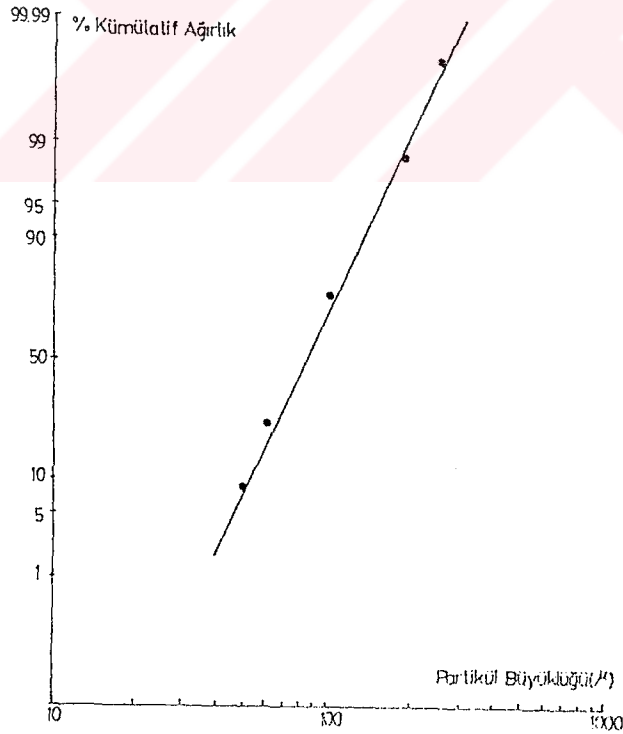
Teofilinin Erime Derecesi (°C)	
Deneme 1	263
Deneme 2	264
Deneme 3	263
Ortalama ± S.S	263.3 ± 0.577
Standart Hata	0.333

3.1.3.4. Partikül Büyüklüğü

Partikül büyüklüğü tayini 2.3.1.2.A.4' de anlatıldığı şekilde kombine elek sisteminden elenen tozlar tartıldı ve logaritma-olasılık kağıdının logaritmik skalasına elek büyüklüğü, olasılık skalasına ise ağırlığın kümülatif yüzdesi yerleştirildi. Daha sonra bu değerler bir doğru ile birleştirildi (Şekil 12). Bu doğru yardımıyla hesaplanan ortalama partikül büyüklüğü 87 μ m olarak bulundu.

Tablo 17: Teofilinin elek analizi ile partikül büyüklüğü dağılım sonuçları

Elek Numarası (Mesh)	Elek Çapı (μ m)	Toz Madde (gr)	% Ağırlık	% Kümülatif Ağırlık
> 60	> 250	0.245	1.03	99.89
60-120	250-125	6.47	27.1	98.86
120-200	125-75	12.1	50.6	71.76
200-270	75-53	3.72	15.6	21.16
< 270	< 53	1.33	5.56	5.56



Şekil 12: Teofilinin elek analizi ile partikül büyüklüğü dağılım grafiği

3.1.3.5. Akışkanlık Hızı ve Yığın Açısı

Akışkanlık tayini deneysel bölüm 2.3.1.1.A.5.' de anlatıldığı gibi çalışılarak belirlendi. Yapılan bu çalışma ile akış hızı 1.725 gr/sn ve 3.125 mL/sn olarak, yığın açısı ise 25° olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre toz iyi akışkan özellik göstermektedir.

3.1.3.6. Küme Dansitesi ve Konsolidasyon Özellikleri

Küme dansitesi tayini için deneysel bölüm 2.3.1.1.A.6.' da anlatıldığı gibi çalışılarak, % sıkışabilirlik 11.7 olarak bulundu. Bulunan bu değere göre toz çok iyi akışkan özellik göstermektedir.

3.1.3.7.İnce Tabaka Kromatografisi

Etken maddenin safsızlığının tayini için deneysel bölüm 2.3.1.2.A.7.' de anlatıldığı gibi çalışıldı. Etken maddenin tek bir leke verdiği ve Rf değerinin 0.82 olduğu bulundu.

3.2. Polimerlerde Yapılan Kontrollere ait Bulgular

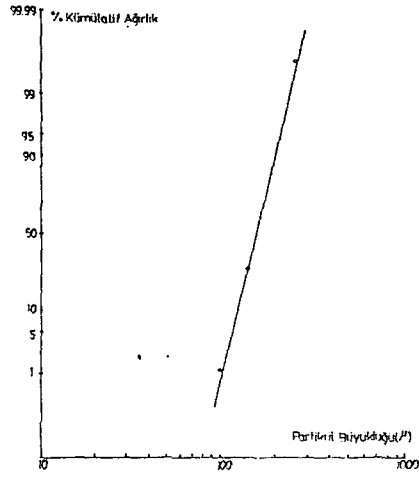
3.2.1. Partikül Büyüklüğü

Partikül büyüklüğü tayini için deneysel bölüm 2.3.1.1.A.4.' te anlatıldığı gibi çalışılmıştır. Bu çalışmaya ait sonuçlar aşağıdadır.

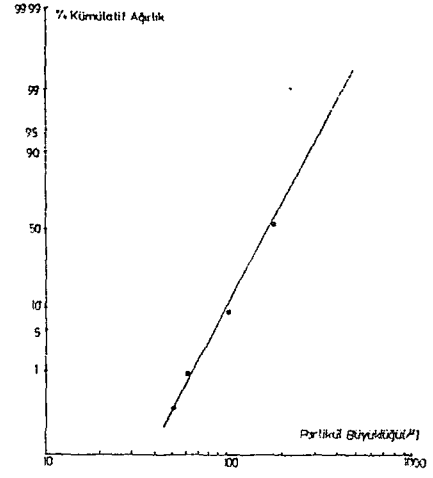
Yapılan elek analizi sonucunda polimer partikül büyüklüğü ortalaması jelatinin A ve B tipleri ile HPMC' un değişik vizkoziteye sahip E₅, E₅₀ ve E₄₅₀₀, tipleri için sırasıyla 140, 165, 75, 85, 100 µm olarak bulundu. Bu analize ait elek analizi dağılım sonuçları tablo 18 de gösterilmiştir. Bu analizlere ait logaritma olasılık grafikleri şekil 13 de verilmiştir.

Tablo 18: Hidrojel matriks tabletlerin hazırlanmasında kullanılan polimerlerin elek analizi ile partikül büyüklüğü dağılım sonuçları

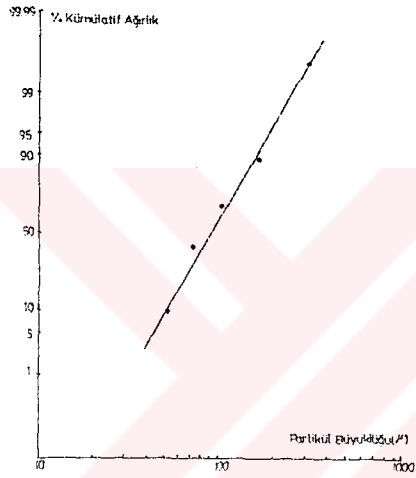
Elek Numarası (Mesh)	Elek Çapı (µm)	Toz Madde (gr)	% Ağırlık	% Kümülatif Ağırlık
Jelatin A				
> 60	> 250	17.6	72.1	99.8
60-120	250-125	6.52	26.7	27.7
120-200	125-75	0.257	1.05	1.05
200-270	75-53	-	-	-
< 270	< 53	-	-	-
Jelatin B				
> 60	> 250	12	48.4	99.9
60-120	250-125	11.1	44.8	51.5
120-200	125-75	1.42	5.73	6.7
200-270	75-53	0.19	0.766	0.97
< 270	< 53	0.054	0.218	0.218
HPMC E₅				
> 60	> 250	3.24	13.08	99.97
60-120	250-125	4.99	20.14	86.89
120-200	125-75	6.36	25.67	66.75
200-270	75-53	7.8	31.48	41.08
< 270	< 53	2.38	9.60	9.6
HPMC E₅₀				
> 60		0.063	0.277	99.84
60-120	250-125	10.8	47.4	99.57
120-200	125-75	6.86	30.1	52.17
200-270	75-53	2.75	12.09	22.07
< 270	< 53	2.27	9.98	9.98
HPMC E₄₅₀₀				
> 60	> 250	2.19	9.07	99.79
60-120	250-125	10.9	45.1	90.72
120-200	125-75	5.14	21.2	45.62
200-270	75-53	4.72	19.5	24.42
< 270	< 53	1.19	4.92	4.92



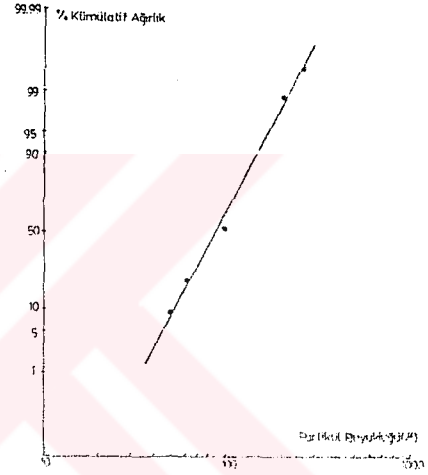
a



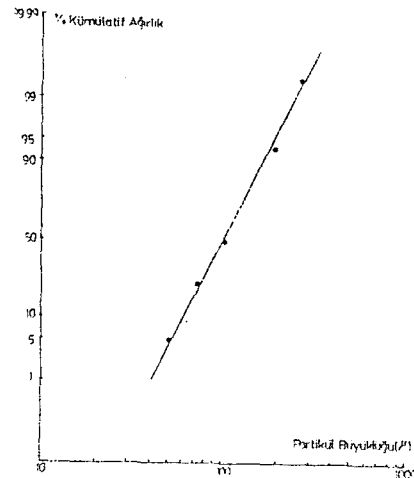
b



c



d



e

Şekil 13: Hidrojel matris tabletlerin hazırlanmasında kullanılan polimerlerin elek analizi ile partikül büyüklüğü dağılım grafiği (a:Jelatin A, b:Jelatin B, c:HPMC E₅, d: HPMC E₅₀, e: HPMC E₄₅₀₀)

3.2.2. Viskozite

Viskozite tayini deneysel bölüm 2.3.1.3.1.B' de anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Bu çalışmaya ait sonuçlar tablo 19' da verilmiştir.

Tablo 19: Hidrojel matriks tabletlerin hazırlanmasında kullanılan polimerlerin viskoziteleri

Polimer Tipi	Jelatin A	Jelatin B	HPMC E ₅	HPMC E ₅₀	HPMC E ₄₅₀₀
Viskozite (cps)	2-4	3-6	2-4	30-45	3600-3900

3.2.3. Akışkanlık Hızı ve Yiğın Açısı

Akışkanlık hızı tayini için deneysel bölüm 2.3.1.1.A.5' te anlatıldığı gibi çalışılarak polimerlerin akış hızı ve yiğın açısı tayin edildi. Bu çalışmaya ait sonuçlar tablo 20 de verilmiştir.

Tablo 20: Hidrojel matriks tabletlerin hazırlanmasında kullanılan polimerlerin akış hızı ve yiğın açısı

Polimer Tipi	Jelatin A	Jelatin B	HPMC E ₅	HPMC E ₅₀	HPMC E ₄₅₀₀
Akış hızı (gr/sn)	7.65	5.1	1.05	3.9	4.1
Yiğın açısı (°)	25	24	33	27	36
Akıcılık	iyi	iyi	orta	iyi	orta

3.2.4. Küme Dansitesi ve Konsolidasyon Özelliklerinin İncelenmesi

Deneysel Bölüm 2.3.1.1.A.6' da anlatıldığı gibi çalışılarak polimerlerin % sıkışabilirliği tayin edildi. Bu çalışmaya ait sonuçlar tablo 21' de verilmiştir.

Tablo 21: Hidrojel matriks tabletlerin hazırlanmasında kullanılan polimerlerin % sıkışabilirliği

Polimer Tipi	Jelatin A	Jelatin B	HPMC E ₅	HPMC E ₅₀	HPMC E ₄₅₀₀
% Sıkışabilme	12.4	11.7	20	14.9	29.6
Akıcılık	iyi	çok iyi	orta	iyi	az

3.3. Teofilinin Hedef Profilinin Çizimi

Eşitlik 46 kullanılarak, ilacın vücutta bulunması gereken total miktarı 354 mg olarak hesaplandı. Buna göre sıfırıncı dereceden salım hızı, Eşitlik 47 kullanılarak 34.7 mg/saat olarak bulundu. İn vivo olarak 12 saat süreli bir salım sağlamak için in vitro olarak 8 saatlik bir salım profili söz konusu olduğundan teofilinin hedef profili 8 saatlik bir süre için oluşturuldu.

3.4. Etken Maddelerin UV Spektroskopisi ile Miktar Tayini için Kalibrasyon Eğrileri

Hidrojel tabletlerin hazırlanmasında model madde olarak seçilen etken maddelerin in vitro salım hızı kontrolü çalışmalarını yapabilmek için, deneysel bölüm 2.3.1.5.' de anlatıldığı gibi çalışılarak, etken maddelerin kalibrasyon eğrilerini çizdik. Kalibrasyon eğrilerinin çiziminde Ntf için pH 7.2 fosfat tamponu, PrBr için pH 4.5 asetat tamponu, teofilin için ise distile su, YMS ve YBS kullanıldı. Yukarıda belirtilen çözünürlük ortamları kullanılarak çizdiğimiz kalibrasyon eğrileri 3'er paralel çalışılarak tablo 22 de kalibrasyon eğrilerine ait denklemler görülmektedir. Tekerrürler için yaptığımız uyum testi tabloları sırasıyla tablo 23-27' de verilmiştir. Kalibrasyon eğrilerinin oluşturulmasında kullanılan tüm veriler uyum yetmezliği testine tabi tutulmuş ve uyum yetmezliği bulunmamıştır. Ayrıca oluşturulan kalibrasyon eğrilerine güvenilirlik testleri yapılmıştır.

Tablo 22: Kalibrasyon eğrisi parametreleri (n=3)

Ntf (pH 7.2)	PrBr (pH 4.5)	T (Sulu)	T (YMS)	T (YBS)
$Y=12.8X-0.017$	$Y=159.9X-1.951$	$Y=18.4X-0.514$	$Y=18.9X-0.466$	$Y=18.2X-0.591$
0.999*	0.999*	0.999*	0.999*	0.999*
$7.34 \times 10^{-4} **$	3.099**	0.260**	0.171**	0.190**

* Determinasyon katsayısı

** Sapma Kareleri Toplamı

Tablo 23: Ntf nin Fosfat tamponunda (pH 7.2) çizilmiş kalibrasyon eğrisine ait uyum yetmezliği tablosu

	SD	KT	F hesap	F tablo
Hata	38	0.0092	$0.1 < F(8;30) = 2.27$	
Uyum yetmezliği	8			
Saf hata	30			

$p > 0.05$

Tablo 24: PrBr' ün Asetat tamponunda (pH 4.5) çizilmiş kalibrasyon eğrisine ait uyum yetmezliği tablosu

	SD	KT	F hesap	F tablo
Hata	28	0.02774	$0.36 < F(8;20) = 2.45$	
Uyum yetmezliği	8			
Saf hata	20			

$p > 0.05$

Tablo 25: Teofilinin distile suda çizilmiş kalibrasyon eğrisine ait uyum yetmezliği tablosu

	SD	KT	F hesap	F tablo
Hata	46	0.0041	$2.01 < F(14;32) = 2.02$	
Uyum yetmezliği	14			
Saf hata	32			

$p > 0.05$

Tablo 26: Teofilinin YMS ile çizilmiş kalibrasyon eğrisine ait uyum yetmezliği tablosu

	SD	KT	F hesap	F tablo
Hata	46	0.0153	$0.17 < F(14;32) = 2.02$	
Uyum yetmezliği	14			
Saf hata	32			

$p > 0.05$

Tablo 27: Teofilinin YBS ile çizilmiş kalibrasyon eğrisine ait uyum yetmezliği tablosu

	SD	KT	F hesap	F tablo
Hata	62	0.0056	1.61 < F (14,48) = 1.90	
Uyum yetmezliği	14			
Saf hata	48			

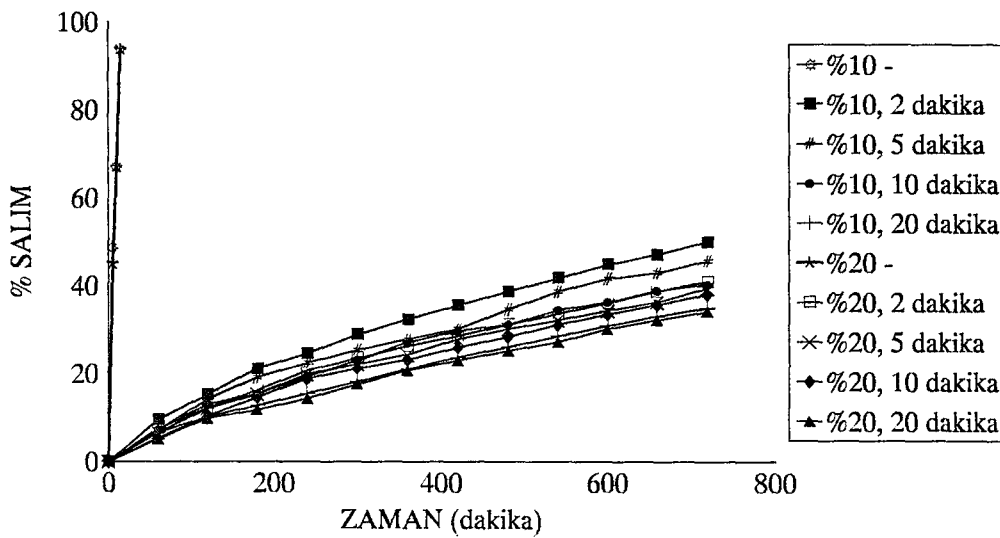
$p > 0.05$

3.5. Hazırlanan Hidrojel matris Tabletler ve Teofilinin Ticari Preparatlarının Kontrol Bulguları

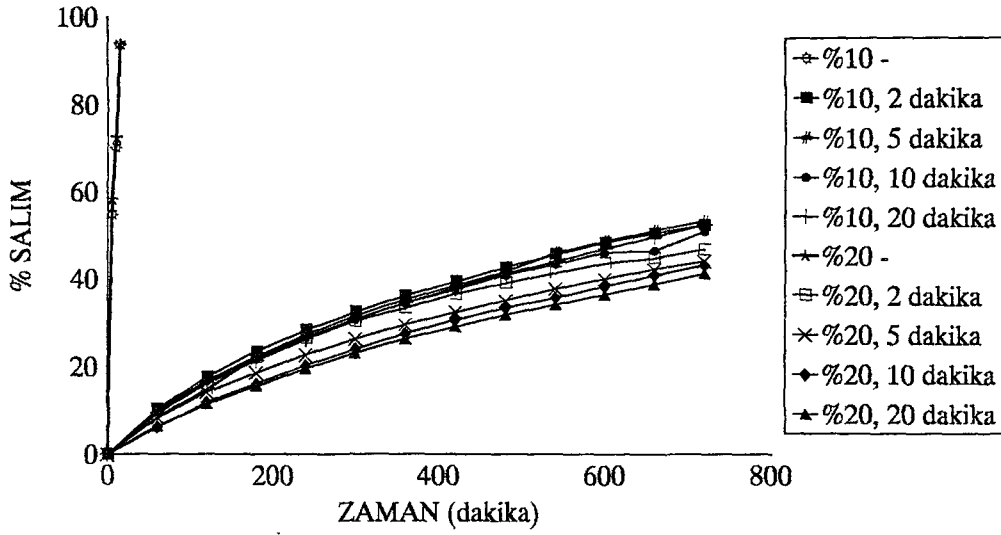
3.5.1. Salım Hızı Bulguları

3.5.1.1. Jelatinle Hazırlanan Yarı Katı Matris Tabletlerin Salım Hızı Bulguları

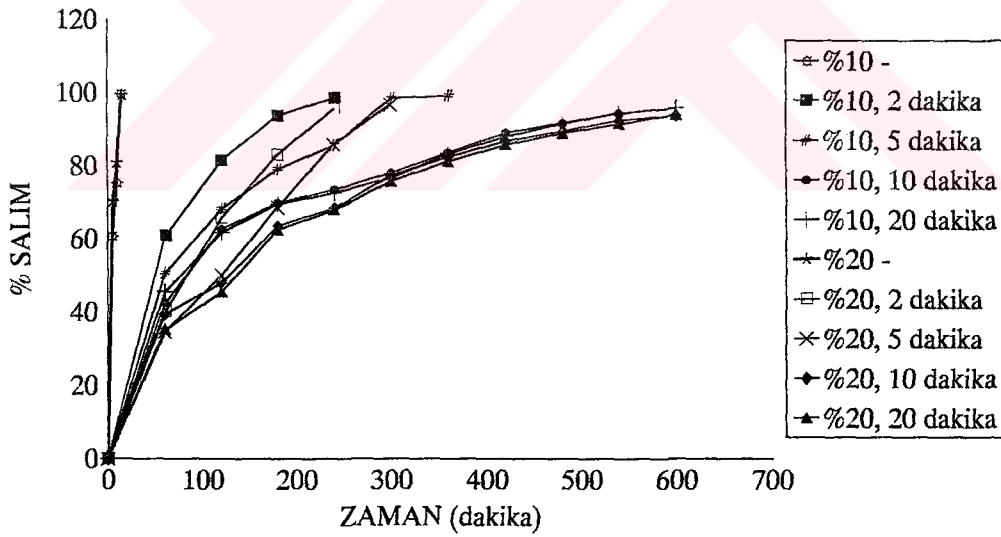
Salım hızı çalışmaları deneysel bölüm 2.3.1.4 de anlatıldığı gibi yapıldı. Buna göre jelatinle hazırlanan yarı katı Ntf matris tabletlerden, zamanın bir fonksiyonu olarak salınan kumulatif etken madde salım profilleri, döner sepet yöntemi için Şekil 14 te, döner şişe yöntemi için ise Şekil 15 te verilmiştir. Model madde olarak seçilen PrBr ile hazırlanan yarı katı matris tabletlerden, zamanın bir fonksiyonu olarak salınan kumulatif etken madde salım profilleri ise, döner palet yöntemi için Şekil 16 da, döner şişe yöntemi için ise Şekil 17 de verilmiştir. Salım hızı kontrolü çalışmalarında elde edilen salım hızı profilleri 3 paralel denemenin ortalamasıdır.



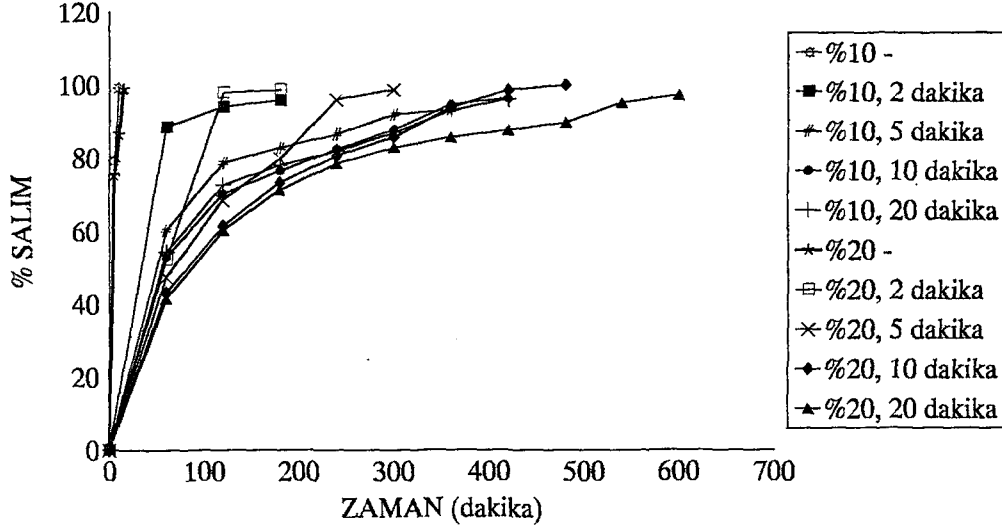
Şekil 14: Jelatinle hazırlanan yarı katı matris tabletlerden Ntf nin döner sepet yöntemi ile pH 7.2 fosfat tampon da salım hızı profili (yüzdeler polimer yüzdesini, dakikalar sertleştirme zamanını göstermektedir)



Şekil 15: Jelatinle hazırlanan yarı katı matriks tabletlerden Nif nin döner şişe yöntemi ile pH 7.2 fosfat tamponunda salım hızı profili (yüzdeler polimer yüzdesini, dakikalar sertleştirme zamanını göstermektedir)



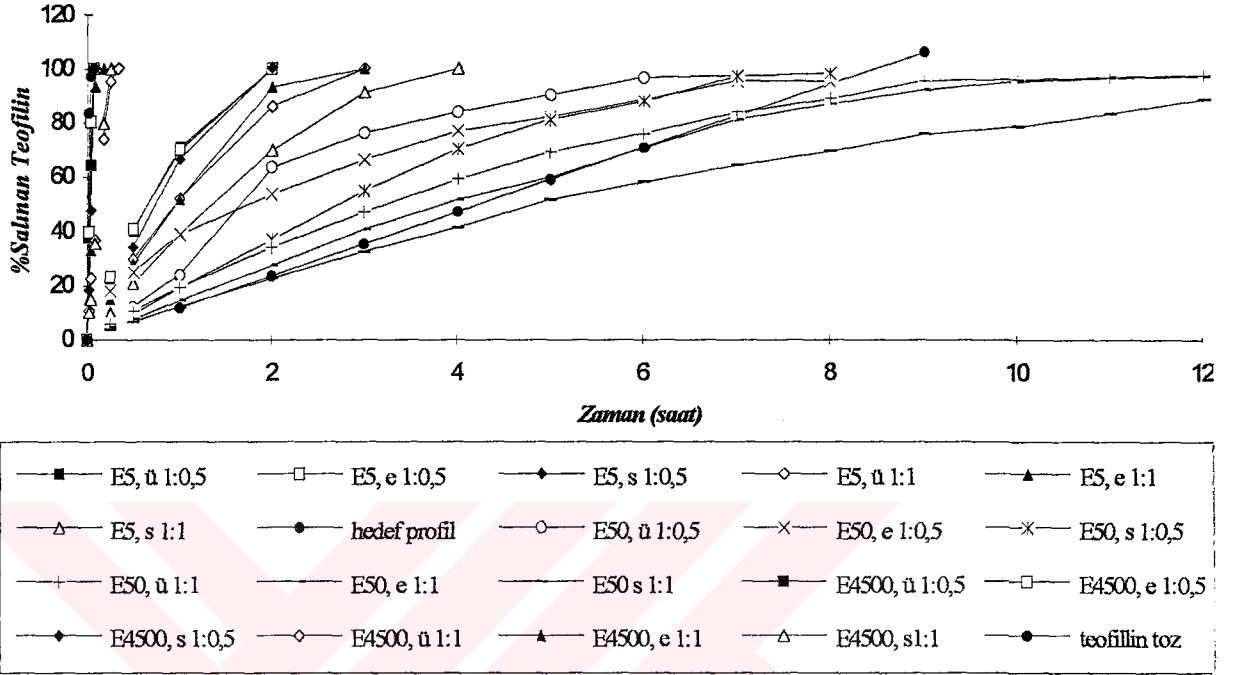
Şekil 16: Jelatinle hazırlanan yarı katı matriks tabletlerden PrBr ün döner palet yöntemi ile pH 4.5 asetat tamponunda salım hızı profili (yüzdeler polimer yüzdesini, dakikalar sertleştirme zamanını göstermektedir)



Şekil 17: Jelatinle hazırlanan yarı katı matris tabletlerden PrBr ün döner şişe yöntemi ile pH 4.5 asetat tamponu salım hızı profili (yüzdeler polimer yüzdesini, dakikalar sertleştirme zamanını göstermektedir)

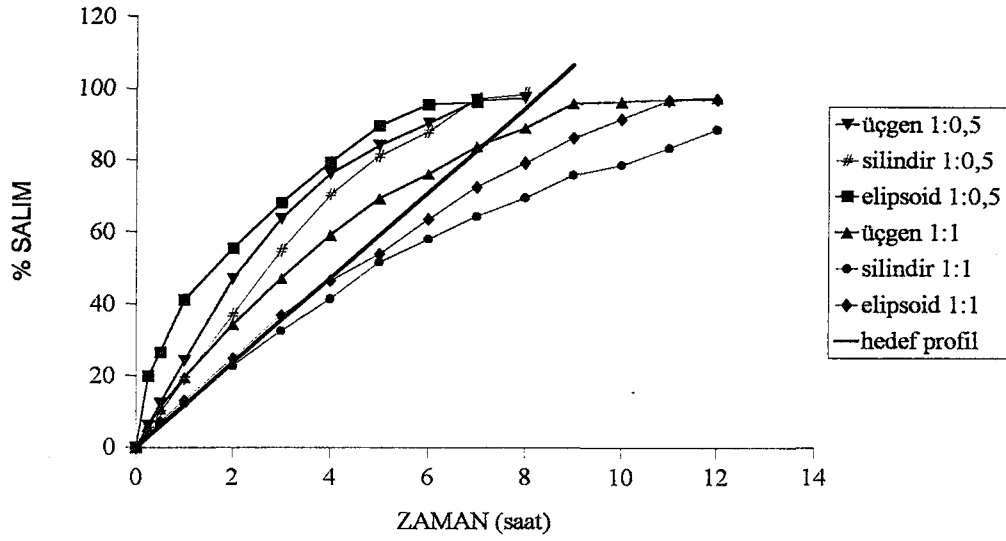
3.5.1.2. HPMC Kullanılarak Hazırlanan Matris Tabletlerde Salım Hızı Bulguları

Teofilin için çizilen hedef profili sağlamak için değişik viskoziteli HPMC kullanılarak hazırlanan farklı geometrik şekilli hidrojel matris tabletlerden salım hızı çalışmaları, Deneysel bölüm 2.3.1.4' de anlatıldığı gibi USP XXII nin teofilin tabletlerin salım hızı kontrolü çalışmaları için çözünürlük ortamı olarak önerdiği distile suda ve salım hızı kontrolü çalışmaları için önerilen 50 rpm, döner palet yöntemi kullanılarak yapıldı. Buna göre zamanın bir fonksiyonu olarak salınan kümülatif etken madde salım profili Şekil 18 de verilmiştir.

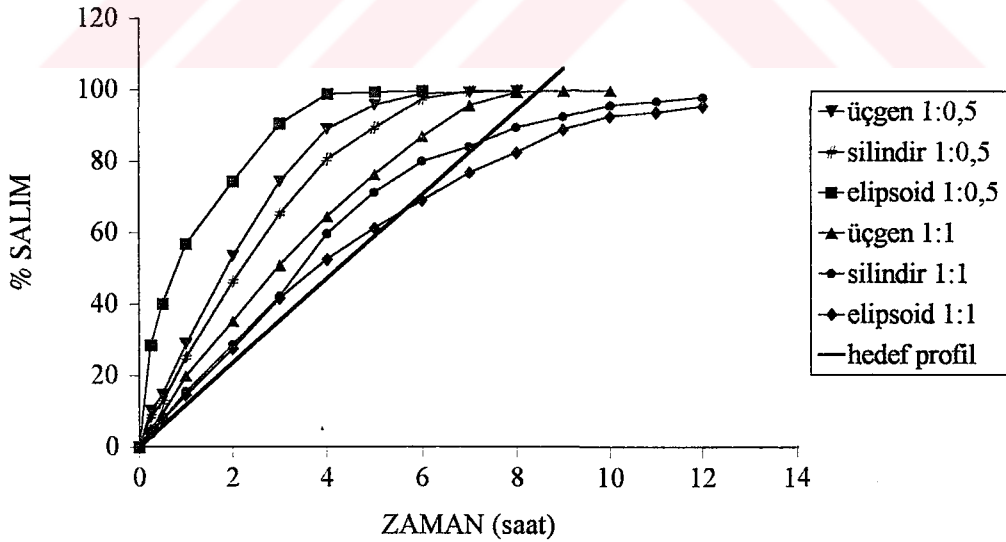


Şekil 18: HPMC kullanılarak hazırlanan hidrojel matris tabletlerden teofilinin döner palet yöntemi ile distile suda salım hızı profili

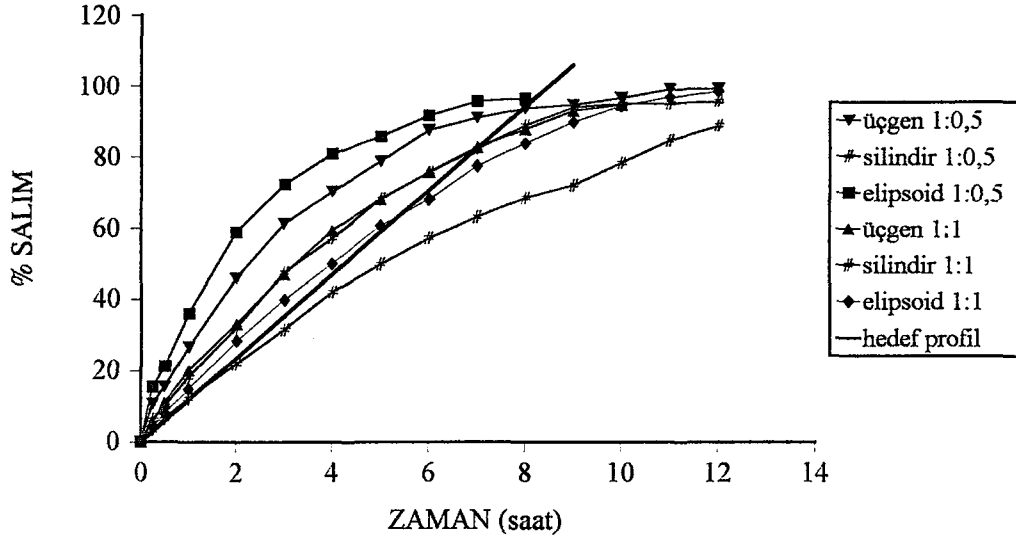
DeneySEL bölüm 2.3.1.9.1.' de belirtildiği gibi salım profilleri etken maddenin hedef profiline ve Parab ve arkadaşlarının (33) verdiği, yüzde salım kriterlerine göre irdelenerek HPMC' un E₅₀ tipinin hazırlanacak değişik geometrili matris tabletler için ideal viskozitede olduğuna karar verildi. HPMC' un E₅₀ tipi seçilerek yeni formülasyonlar hazırlandı. Bu tabletlerin salım hızı çalışmaları USP XXII nin teofilin tabletlerin salım hızı kontrolü için verdiği "distile su, 50 rpm, döner palet yöntemi" ile "distile su, 100 rpm, döner sepet yöntemi" kullanılarak gerçekleştirildi. Bu çalışmanın sonucuna göre zamanın bir fonksiyonu olarak elde edilen salınan kümülatif etken madde salım profilleri döner palet ve döner sepet yöntemi için şekil 19-24' de içerdikleri % dolgu maddelerine göre gruplandırılarak verilmektedir.



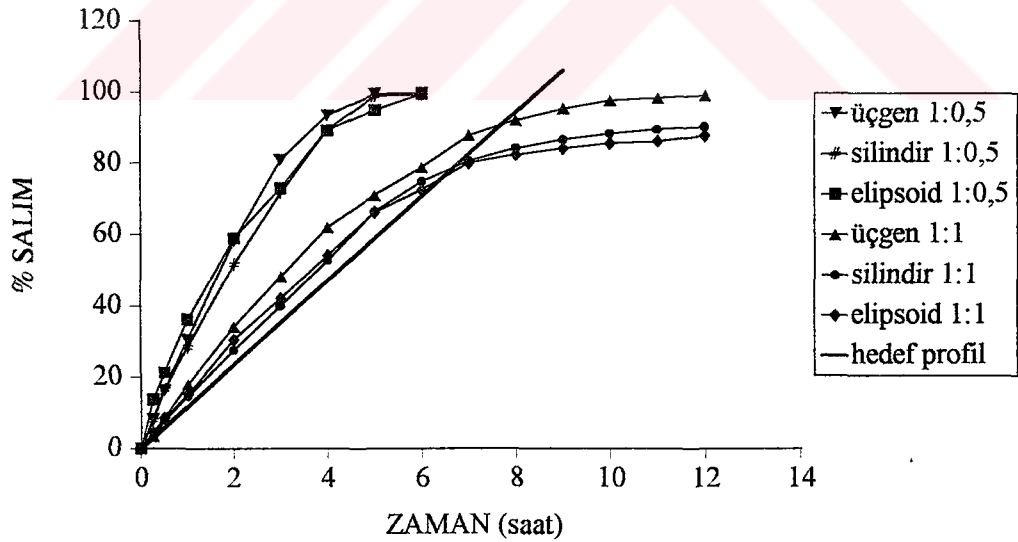
Şekil 19: Dolgu maddesi içermeyen değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner palet yöntemi ile distile sudaki salım profili



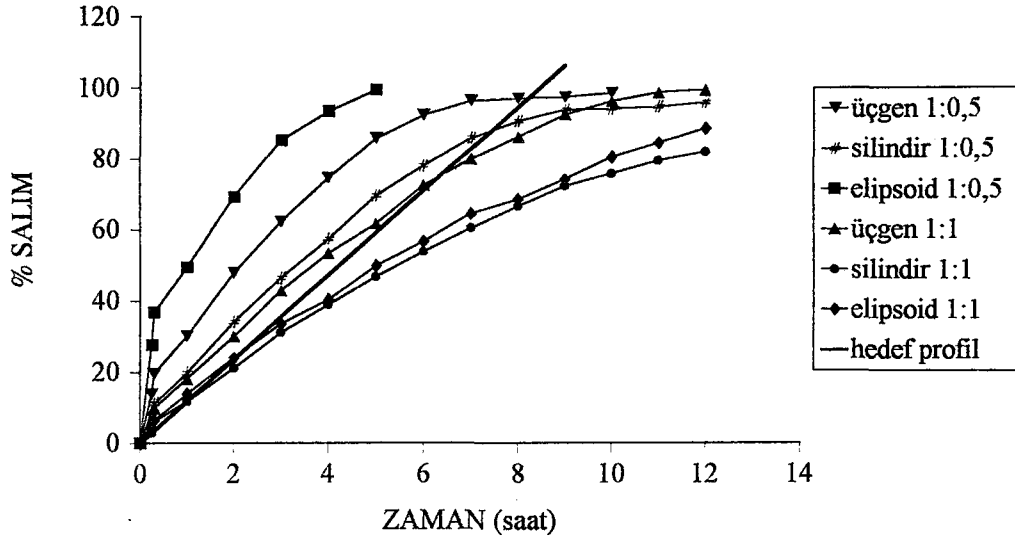
Şekil 20: Dolgu maddesi içermeyen değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner sepet yöntemi ile distile sudaki salım profili



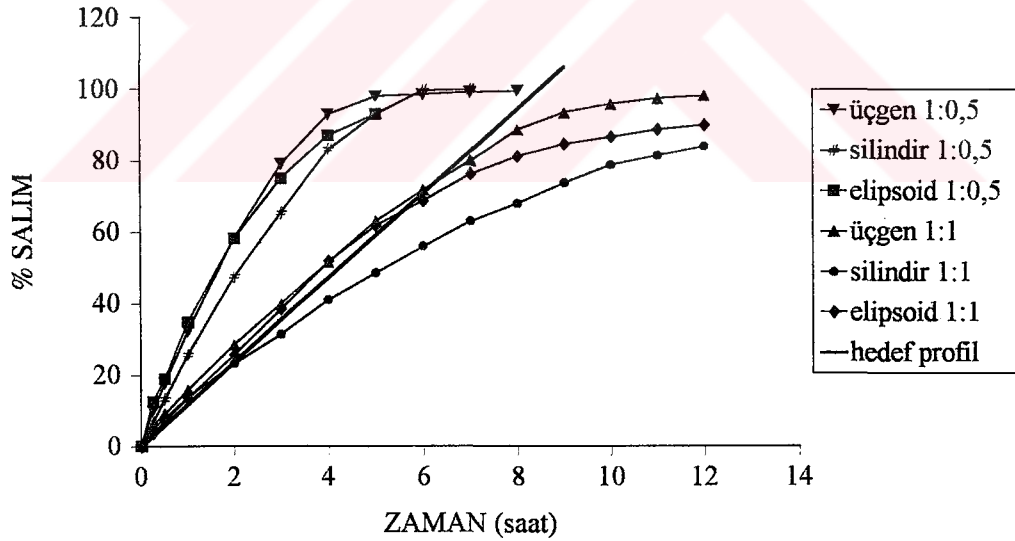
Şekil 21: %20 Dolgu maddesi içeren değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner palet yöntemi ile distile sudaki salım profili



Şekil 22: %20 Dolgu maddesi içeren değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner sepet yöntemi ile distile sudaki salım profili



Şekil 23: %40 Dolgu maddesi içeren değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC içeren teofilin hidrojel matriks tabletlerden döner palet yöntemi ile distile sudaki salım profili



Şekil 24: %40 Dolgu maddesi içeren değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC içeren teofilin hidrojel matriks tabletlerden döner sepet yöntemi ile distile sudaki salım profili

Deneysel bölüm 2.3.1.4' te anlatıldığı gibi çalışılarak elde edilen % salım bulgularına deneysel bölüm 2.3.1.9.1 de belirtilen t dağılım testi uygulanarak % 95 olasılıkla, güven aralıkları hesapladı. Güven aralıkları hesaplanmış bu değerler tablo 28-30 da literatürde (33) öngörülen hedef salım değerleri ile karşılaştırıldı.

Tablo 28: Dolgu maddesi içermeyen formülasyonların (etken madde-polimer oranı 1:1 ve 1:0.5) güven aralığı tablosu

Tablet Şekli	Salım Hızı Yöntemi	Zaman	Ortalama % Salım	SD	% 95 güven aralığı	Standart	Uyum
Üçgen 1:1	Döner Palet	2	34.3	0.265	33.643 - 34.957	25 - 40	-
		4	59.1	1.1	56.367 - 61.833	40 - 60	
		8	88.9	0.946	86.504 - 91.296	70 - 90	
	Döner Sepet	2	35.2	0.361	34.304 - 36.096	25 - 40	
		4	64.5	0.436	63.417 - 65.583	40 - 60	
		8	99.4	0.2	98.903 - 99.897	70 - 90	
Silindir 1:1	Döner Palet	2	20.1	0.321	19.235 - 20.832	25 - 40	-
		4	41.4	1.418	37.878 - 44.922	40 - 60	
		8	69.5	0.557	68.117 - 70.883	70 - 90	
	Döner Sepet	2	28.6	0.361	27.704 - 29.496	25 - 40	
		4	59.7	0.557	58.317 - 61.083	40 - 60	
		8	89.5	0.458	88.362 - 90.638	70 - 90	
Elipsoid 1:1	Döner Palet	2	21.3	0.058	21.123 - 21.410	25 - 40	-
		4	46.5	0.557	45.117 - 47.883	40 - 60	
		8	79.2	1.75	74.85 - 83.55	70 - 90	
	Döner Sepet	2	27.5	0.458	26.362 - 28.638	25 - 40	
		4	52.5	0.4	51.506 - 53.494	40 - 60	
		8	82.5	0.872	80.334 - 84.666	70 - 90	
Üçgen 1:0.5	Döner Palet	2	46.9	0.608	45.389 - 48.411	25 - 40	-
		4	76.2	0.458	75.062 - 77.338	40 - 60	
		8	97.2	0.557	95.817 - 98.583	70 - 90	
	Döner Sepet	2	53.4	0.436	52.317 - 54.483	25 - 40	
		4	89.0	0.436	87.917 - 90.083	40 - 60	
		8	99.7	0.416	98.632 - 100.7	70 - 90	
Silindir 1:0.5	Döner Palet	2	37.0	0.557	36.617 - 38.383	25 - 40	-
		4	89.0	0.529	87.686 - 90.314	40 - 60	
		8	98.4	0.794	96.428 - 100.3	70 - 90	
	Döner Sepet	2	46.3	0.625	44.749 - 47.851	25 - 40	
		4	70.4	1.51	66.649 - 74.151	40 - 60	
		8	98.4	0.954	96.030 - 100.7	70 - 90	
Elipsoid 1:0.5	Döner Palet	2	55.5	0.4	54.506 - 56.494	25 - 40	-
		4	80.6	1.054	77.983 - 83.217	40 - 60	
		8	99.8	0.265	99.143 - 100.5	70 - 90	
	Döner Sepet	2	74.4	0.917	72.123 - 76.677	25 - 40	
		4	79.4	0.781	77.460 - 81.340	40 - 60	
		8	-	-	- - -	70 - 90	

Tablo 29: % 20 dolgu maddesi içeren formülasyonların (etken madde-polimer oranı 1:1 ve 1:0.5) güven aralığı tablosu

Tablet Şekli	Salım Hızı Yöntemi	Zaman	Ortalama % Salım	SD	% 95 güven aralığı	Standart	Uyum
Üçgen 1:1	Döner Palet	2	33.4	0.416	32.399 - 34.468	25 - 40	-
		4	59.4	0.346	58.539 - 60.260	40 - 60	
		8	87.8	0.625	86.249 - 89.351	70 - 90	
	Döner Sepet	2	34.2	0.656	32.571 - 35.829	25 - 40	
		4	62.1	0.624	60.549 - 63.651	40 - 60	
		8	92.1	0.436	91.017 - 93.183	70 - 90	
Silindir 1:1	Döner Palet	2	21.9	0.458	20.762 - 23.038	25 - 40	-
		4	42.1	0.7	40.361 - 43.839	40 - 60	
		8	68.6	0.453	67.462 - 69.738	70 - 90	
	Döner Sepet	2	27.6	0.889	25.392 - 29.808	25 - 40	
		4	51.9	0.4	50.906 - 52.894	40 - 60	
		8	84.3	0.529	82.986 - 85.614	70 - 90	
Elipsoid 1:1	Döner Palet	2	21.3	0.058	21.123 - 21.410	25 - 40	-
		4	50.1	0.608	48.589 - 51.611	40 - 60	
		8	83.8	1.389	80.349 - 87.251	70 - 90	
	Döner Sepet	2	30.6	0.7	28.861 - 32.339	25 - 40	
		4	54.2	0.265	53.543 - 54.857	40 - 60	
		8	82.4	0.436	81.317 - 83.483	70 - 90	
Üçgen 1:0.5	Döner Palet	2	46.0	0.256	45.343 - 46.657	25 - 40	-
		4	70.4	0.917	68.123 - 72.677	40 - 60	
		8	93.8	0.819	91.767 - 95.833	70 - 90	
	Döner Sepet	2	58.3	0.526	56.986 - 59.614	25 - 40	
		4	93.5	0.361	92.604 - 94.396	40 - 60	
		8	-	-	- - -	70 - 90	
Silindir 1:0.5	Döner Palet	2	32.1	0.529	30.786 - 33.414	25 - 40	-
		4	57.1	0.153	56.672 - 57.446	40 - 60	
		8	88.9	0.7	87.161 - 90.639	70 - 90	
	Döner Sepet	2	51.7	0.436	50.617 - 52.783	25 - 40	
		4	89.4	0.794	87.428 - 91.372	40 - 60	
		8	-	-	- - -	70 - 90	
Elipsoid 1:0.5	Döner Palet	2	58.9	1.114	56.134 - 61.666	25 - 40	-
		4	84.2	5.52	70.52 - 97.95	40 - 60	
		8	96.7	1.4	93.222 - 100.2	70 - 90	
	Döner Sepet	2	59.0	0.3	58.225 - 59.745	25 - 40	
		4	90.5	0.473	89.359 - 91.707	40 - 60	
		8	-	-	- - -	70 - 90	

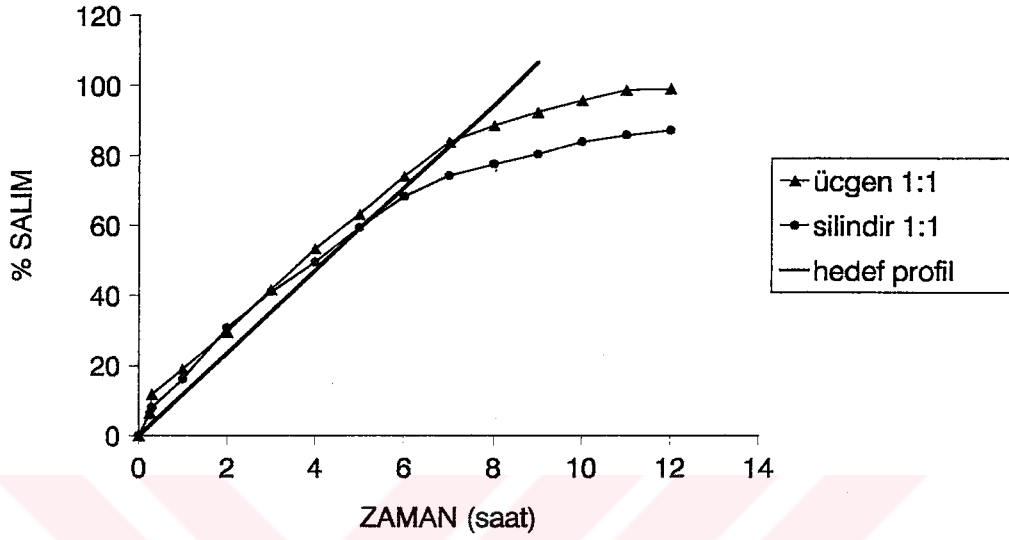
Tablo 30: % 40 dolgu maddesi içeren formülasyonların (etken madde-polimer oranı 1:1 ve 1:0.5) güven aralığı tablosu

Tablet Şekli	Salım Hızı Yöntemi	Zaman	Ortalama % Salım	SD	% 95 güven aralığı	Standart		Uyum
Üçgen 1:1 % 40	Döner Palet	2	30	0.458	28.862 - 31.138*	25	- 40	+
		4	53.3	1.044	50.706 - 55.893*	40	- 60	
		8	85.9	0.794	83.928 - 87.872*	70	- 90	
	Döner Sepet	2	28.5	0.458	27.362 - 29.638*	25	- 40	
		4	51.5	0.458	50.362 - 52.638*	40	- 60	
		8	88.7	0.529	87.385 - 89.999*	70	- 90	
Silindir 1:1 % 40	Döner Palet	2	21.1	0.361	20.204 - 21.996	25	- 40	-
		4	38.9	0.7	37.161 - 40.639	40	- 60	
		8	66.4	0.436	65.317 - 67.483	70	- 90	
	Döner Sepet	2	23.2	0.656	21.571 - 24.829	25	- 40	
		4	41.0	0.2	40.503 - 41.497	40	- 60	
		8	67.9	1.249	64.797 - 71.003	70	- 90	
Elipsoid 1:1 % 40	Döner Palet	2	24	0.656	22.371 - 25.626	25	- 40	-
		4	40.3	0.458	39.162 - 41.438	40	- 60	
		8	68.4	0.3	67.655 - 69.145	70	- 90	
	Döner Sepet	2	25.6	0.917	23.323 - 27.877	25	- 40	
		4	51.8	1.153	48.935 - 54.665	40	- 60	
		8	81.1	0.436	80.017 - 82.183	70	- 90	
Üçgen 1:0.5 % 40	Döner Palet	2	47.8	0.557	46.417 - 49.183	25	- 40	-
		4	74.4	0.557	73.017 - 75.783	40	- 60	
		8	96.9	2.26	91.28 - 102.52	70	- 90	
	Döner Sepet	2	58.1	0.624	56.549 - 59.651	25	- 40	
		4	92.9	0.458	91.762 - 94.038	40	- 60	
		8	99.5	0.458	98.362 - 100.6	70	- 90	
Silindir 1:0.5 % 40	Döner Palet	2	34.1	0.608	32.589 - 35.611	25	- 40	-
		4	57.3	0.6	55.810 - 58.790	40	- 60	
		8	90.4	0.794	88.428 - 92.372	70	- 90	
	Döner Sepet	2	47.5	0.819	45.467 - 49.533	25	- 40	
		4	83.0	0.458	81.862 - 84.138	40	- 60	
		8	-	-	- - -	70	- 90	
Elipsoid 1:0.5 % 40	Döner Palet	2	69.0	0.436	67.917 - 70.083	25	- 40	-
		4	93.2	0.458	92.062 - 94.338	40	- 60	
		8	-	-	- - -	70	- 90	
	Döner Sepet	2	58.2	0.954	55.830 - 60.570	25	- 40	
		4	87.0	1.345	83.658 - 90.342	40	- 60	
		8	-	-	- - -	70	- 90	

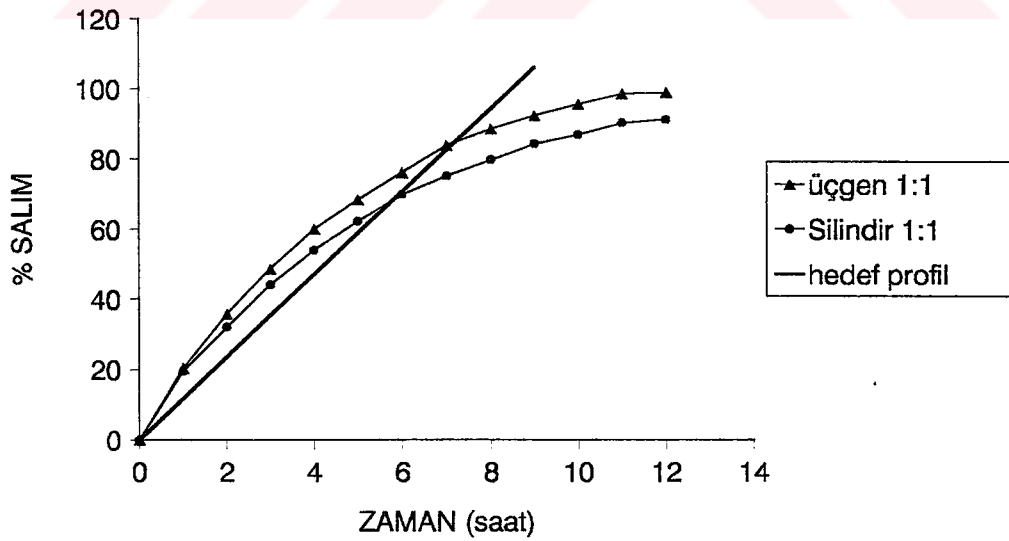
*P > 0.05

HPMC un E₅₀ tipi kullanılarak hazırlanan üçgen ve silindir geometrik şekilli 1:1, etken madde-polimer, % 40 dolgu maddesi oranlı matriks tablet formülasyonları, USP XXII nin önerdiği döner palet ve NF XIV'dün önerdiği döner şişe yöntemi ile

farklı pH' larda çözünürlük ortamı sağlayan yarı değiştirme yöntemi kullanılarak test edildi. Bu çalışmalar sonucu elde edilen salım profilleri sırasıyla şekil 25 ve 26 da verilmiştir.



Şekil 25: 1:1 etken madde-polimer ve %40 dolgu maddesi içeren farklı geometrik şekilli teofilin hidrojel matris tabletlerden yarı değiştirme ve döner palet yöntemi ile elde edilen salım profili



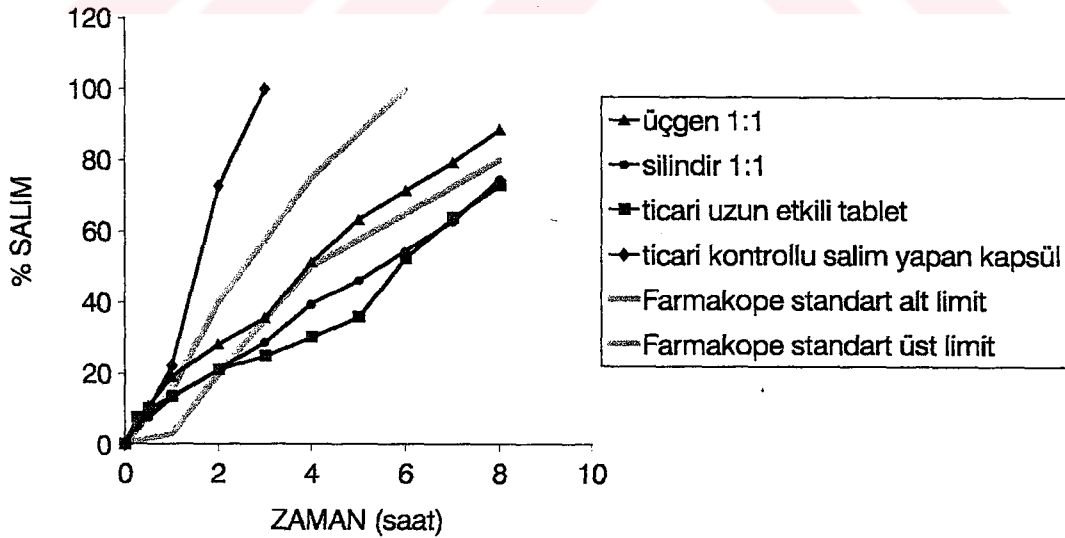
Şekil 26: 1:1 etken madde-polimer ve %40 dolgu maddesi içeren farklı geometrik şekilli teofilin hidrojel matris tabletlerden yarı değiştirme ve döner şişe yöntemi ile elde edilen salım profili

3.5.1.3. Teofilinin Ticari Preparatlarının Salım Hızı Bulguları

Teofilinin kontrollü ve uzatılmış salım yapan ve 300 mg teofilin içeren iki ticari preparatının salım hızı çalışmaları, HPMC E₅₀ polimeri kullanılarak hazırlanan klasik silindir ve üçgen geometrik şekilli 1:1,% 40 (etken madde-polimer oranı, dolgu maddesi) formülasyonlu matris tablet arasında karşılaştırmalı olarak, USP XXIII' ün (247) teofilinin zamana yayılmış salım yapan (Extended release) kapsüllerinin salım hızı kontrolü için önerdiği şartlarda ve kriterlerde yapıldı. Teofilinin zamana yayılmış salım yapan (Extended release) kapsüllerinin salım hızı kontrolü için USP XXIII tarafından test edilmesi önerilen kriterler tablo 31 de verilmiştir. Formülasyonlar ait salım hızı profilleri şekil 27 de, % salım bulguları ise tablo 32' de verilmiştir.

Tablo 31: Teofilinin zamana yayılmış salım yapan (Extended release) kapsüllerinin çözünürlük kontrolü için USP XXIII tarafından döner palet ve 50 rpm için önerilen % salım kriterleri

Zaman (saat)	% Önerilen salım	salım ortamı
1	3-15	pH 1.2 YMS
2	20-40	pH 6 fosfat tamponu
4	50-75	pH 6 fosfat tamponu
6	65-100	pH 6 fosfat tamponu
8	>80	pH 6 fosfat tamponu



Şekil 27: HPMC E₅₀ ile hazırlanan klasik silindir şekilli ve üçgen geometrik şekilli 1:1 % 40 (etken madde-polimer-dolgu maddesi) formülasyonlu matris tabletler ile 300 mg teofilin içeren ticari preparatlarının salım profilleri

Tablo 32:HPMC E₅₀ ile hazırlanan klasik silindir ve üçgen şekilli 1:1, % 40 (etken madde-polimer,dolgu maddesi) formülasyonlu matriks tabletler ile 300 mg teofilin içeren iki ticari preparatın % salım değerleri

zaman (saat)	Ticari tablet % salım	Ticari kapsül % salım	Üçgen 1:1 %40 % salım	Silindir 1:1 %40 % salım
1	13.4	22.1	19	13.1
2	20.9	72.6	28.03	21.03
4	30	-	51.2	39.4
6	52.3	-	71.3	54.4
8	72.8	-	88.6	74.5

3.5.2. Fiziksel Parametre Bulguları

Çalışmamızda hazırladığımız tabletlerden Ntf ve PrBr ile hazırlanan yarı katı hidrojel matriks tabletlerin fiziksel kontrollerini sertleştirme işlemine tabi tutmadığımız dozaj şekilleri üzerinde yaptık. Bu tabletler elastik oldukları için sertlik kontrolleri yapılamadı. Yarı katı hidrojel matriks tabletler ve HPMC matriks tabletlere ait yaptığımız kalınlık, sertlik ve ağırlık sapması tayinlerine ait bulgular tablo 33-35' de görülmektedir.

Tablo 33: Yarı katı matriks tabletler için kalınlık ve ağırlık sapması ortalama bulguları

NTF	%10	%20
Ağırlık (g) ort ± ss	0.513 ± 0.01	0.519 ± 0.0109
Varyasyon Katsayısı (%)	1.69	2.10
Kalınlık (cm)	0.4 ± 0	0.4 ± 0
Ntf miktarı (mg) ort ± ss	48.4 ± 0.458	48.1 ± 1.11
Varyasyon Katsayısı (%)	0.946	2.31
PrBr	%10	%20
Ağırlık ort ± ss	0.469±0.0071	0.476±0.0063
Varyasyon Katsayısı (%)	1.526	1.335
Kalınlık (cm)	0.4 ± 0	0.4 ± 0
PrBr miktarı (mg) ort ± ss	29.68 ± 0.11	29.68 ± 0.091
Varyasyon Katsayısı (%)	0.38	0.3

Tablo 34: HPMC E₅, E₅₀, E₄₅₀₀ kullanılarak hazırlanan matris tabletler için kalınlık sertlik, ağırlık sapması, friabilite ve etken madde miktarı bulguları

E ₅	1:0,5 üçgen	1:0,5 silindir	1:0,5 elipsoid	1:1 üçgen	1:1 silindir	1:1 elipsoid
Ağırlık ort ± ss	0.454±0.0007	0.455±0.0004	0.452±0.001	0.605±0.0007	0.605±0.0004	0.605±0.0004
Varyasyon Katsayısı (%)	0.162	0.107	0.216	0.122	0.067	0.065
Kalınlık (cm)	0.26	0.24	0.485	0.34	0.34	0.48
Sertlik (kg/mon)	6	9	1	8.5	9	5.5
Friabilite (%)	1.240	1.120	2.581	0.85	0.69	1.110
Teofilin miktarı (mg)ort ± ss	297.5±2.003	297.3±1.172	298.6±2.47	297.1±2.63	298.9±2.6	298.9±0.7
Varyasyon Katsayısı (%)	0.674	0.394	0.827	0.887	0.870	0.234

E ₅₀	1:0,5 üçgen	1:0,5 silindir	1:0,5 elipsoid	1:1 üçgen	1:1 silindir	1:1 elipsoid
Ağırlık ort ± ss	0.454±0.0004	0.454±0.0003	0.453±0.0007	0.605±0.0005	0.604±0.0009	0.603±0.0007
Varyasyon Katsayısı (%)	0.1	0.08	0.15	0.094	0.143	0.12
Kalınlık (cm)	0.245	0.24	0.49	0.38	0.36	0.5
Sertlik (kg/mon)	6	8.5	1	8	8.5	4.5
Friabilite (%)	1.248	1.112	2.452	0.751	0.69	1.140
Teofilin miktarı (mg)ort ± ss	294.5±4.26	293.5±6.76	299±0.264	294.4±4.095	298.9±4.2	298.9±5.7
Varyasyon Katsayısı (%)	1.44	2.301	0.082	1.391	1.422	1.936

E ₄₅₀₀	1:0,5 üçgen	1:0,5 silindir	1:0,5 elipsoid	1:1 üçgen	1:1 silindir	1:1 elipsoid
Ağırlık ort ± ss	0.454±0.0007	0.454±0.0005	0.453±0.0006	0.605±0.0001	0.606±0.0009	0.602±0.002
Varyasyon Katsayısı (%)	0.153	0.177	0.154	0.238	0.148	0.279
Kalınlık (cm)	0.25	0.25	0.485	0.35	0.34	0.5
Sertlik (kg/mon)	5.5	8	1	8.5	9	4.5
Friabilite (%)	1.321	1.248	2.351	0.743	0.654	1.248
Teofilin miktarı (mg) ort ± ss	298.5±1.274	298.7±1.276	299.1±0.9	298.8±0.493	298.8±0.838	299.3±1.053
Varyasyon Katsayısı (%)	4.268	4.274	0.334	1.651	0.281	0.352

Tablo 35: HPMC E₅₀ polimeri kullanılarak hazırlanan matriks tabletler için kalınlık sertlik, ağırlık sapması, friabilite ve etken madde miktarı bulguları

%0	1:0,5 üçgen	1:0,5 silindir	1:0,5 elipsoid	1:1 üçgen	1:1 silindir	1:1 elipsoid
Ağırlık ort ± ss	0.454±0.0004	0.454±0.0003	0.453±0.0007	0.605±0.0005	0.604±0.0009	0.603±0.0007
Varyasyon Katsayısı (%)	0.1	0.08	0.15	0.094	0.143	0.12
Kalınlık (cm)	0.245	0.24	0.49	0.38	0.36	0.5
Sertlik (kg/mon)	6	8.5	1	8	8.5	4.5
Friabilite (%)	1.248	1.112	2.452	0.751	0.69	1.140
Teofilin miktarı (mg) ort ± ss	293.5±6.76	299±0.264	294.4±4.095	298.9±4.2	298.9±5.7	298.9±5.7
Varyasyon Katsayısı (%)	2.301	0.082	1.391	1.422	1.936	1.936
%20	1:0,5 üçgen	1:0,5 silindir	1:0,5 elipsoid	1:1 üçgen	1:1 silindir	1:1 elipsoid
Ağırlık ort ± ss	0.544±0.0007	0.545±0.0008	0.544±0.0007	0.726±0.001	0.729±0.000	0.725±0.001
Varyasyon Katsayısı (%)	0.128	0.149	0.129	0.141	6	0.17
Kalınlık (cm)	0.31	0.31	0.51	0.42	0.41	0.56
Sertlik (kg/mon)	6.5	8.5	1	8	8.5	4.5
Friabilite (%)	1.251	1.089	1.759	0.748	0.695	1.154
Teofilin miktarı (mg)ort ± ss	297.2±2.657	292.5±4.956	296.6±3.304	298±2.497	294.4±6.039	295.8±5.024
Varyasyon Katsayısı (%)	0.894	1.695	1.114	0.838	2.051	1.698
%40	1:0,5 üçgen	1:0,5 silindir	1:0,5 elipsoid	1:1 üçgen	1:1 silindir	1:1 elipsoid
Ağırlık ort ± ss	0.634±0.001	0.636±0.0008	0.634±0.001	0.848±0.001	0.849±0.0006	0.844±0.001
Varyasyon Katsayısı (%)	0.26	0.14	0.178	0.170	0.45	0.195
Kalınlık (cm)	0.34	0.34	0.54	0.46	0.45	0.57
Sertlik (kg/mon)	6.5	8.5	1	8	8.5	4.5
Friabilite (%)	1.142	1.184	1.842	0.743	0.678	1.140
Teofilin miktarı (mg)ort ± ss	294.7±2.247	296.9±2.291	298.9±0.624	297.7±1.928	298.8±1.184	297.5±1.855
Varyasyon Katsayısı (%)	0.755	0.772	0.209	0.648	0.39	0.624

HPMC E₅₀ ile hazırlanan klasik silindir şekilli ve üçgen geometrik şekilli 1:1, % 40 (etken madde-polimer,dolgu maddesi) formülasyonlu matriks tabletler ile 300 mg teofilin içeren uzun etkili ve kontrollü salım yapan iki ticari preparatına (tablet ve kapsül) ait yaptığımız kalınlık, sertlik ve ağırlık sapması tayinlerini ile dağılım zamanı kontrolüne (pH 1.2 YMS) ait bulgular tablo 36 da verilmiştir.

Tablo 36: Etken madde-polimer (1:1) oranında %40 dolgu maddesi ile değişik geometrik şekilde hazırlanan matriks tabletler ve ticari tabletlere ait çap, kalınlık, sertlik, ağırlık sapması ve friabilite tayinleri ile dağılma zamanı kontrolüne ait bulgular

	Ticari tablet	Ticari kapsül	üçgen şekilli tablet	silindir şekilli tablet
Ağırlık ort ± ss	0.635 ± 0.0109	0.472 ± 0.0161	0.848±0.001	0.849±0.001
Varyasyon Katsayısı (%)	1.717	3.405	0.170	0.145
Çap, kalınlık (cm)	0.71, 0.65	-	1.6, 0.46	1.2, 0.45
Sertlik (kg/mon)	2	-	8	8.5
Friabilite (%)	0.39	-	0.743	0.678
Dağılma zamanı (pH 1.2) ort ± ss (dakika)	177.7 ± 2.517	0.943 ± 0.0208	117.3 ± 2.516	152.3 ± 5.510

3.5.3. Hazırlanan Hidrojel Matriks Tabletlerde İçerik Homojenliği Tayin Bulguları

Hidrojel matriks tabletlerden içerik homojenliği tayini deneysel bölüm 2.3.1.9.7. de anlatılan şekilde çalışılarak, hazırlanan yarı katı hidrojel matriks tabletlerden sertleştirme işlemine tabi tutulmamış ve %20 oranında jelatin içeren tabletler ile geometrik şekilli hidrojel matriks tabletlerden ideal olarak kabul ettiğimiz tabletler kullanılarak yapıldı. Elde edilen etken madde içerik homojenliği tayini değerleri tablo 37 de verilmiştir.

Tablo 37: Hidrojel matriks tabletlerde yapılan içerik homojenliği testi bulguları

Formülasyon	% içerik	± SS
Nft, %20	24.4	0.404
PrBr, %20	24.7	0.321
Üçgen 1:1 %40	24.3	0.822
Silindir 1:1 %40	24.4	0.458

3.5.4. Termal Analiz Bulguları

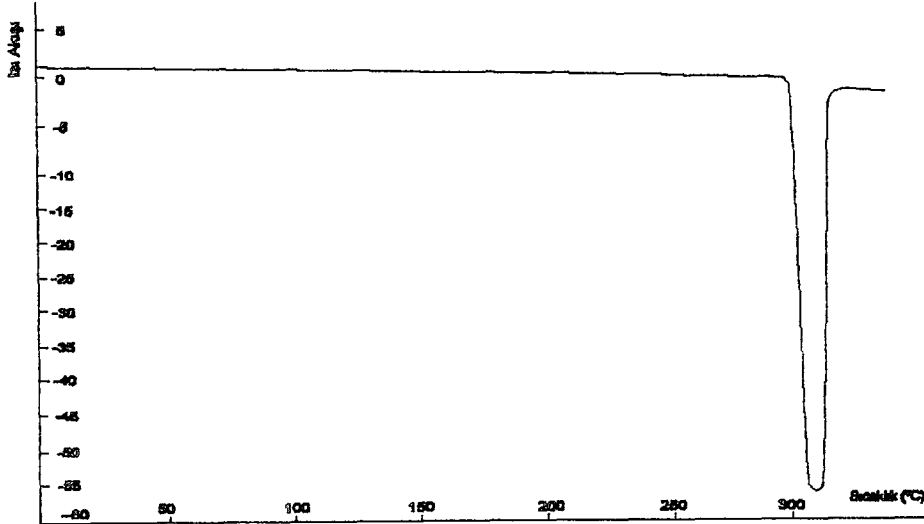
HPMC kullanarak hazırlanan matriks tabletlerde, etken madde ve formüle giren diğer yardımcı maddelerin tek tek alınan termogramları ile tablet karışımına ait termogramlar şekil 28-35 de görülmektedir. Tabletler için endotermi ve erime derecesi değerleri tablo 38-39 da verilmiştir.

Tablo 38: HPMC E₅ ve E₄₅₀₀ polimeri kullanılarak hazırlanan matriks tabletlere ait erime derecesi (e.d) ve endoterm değerleri

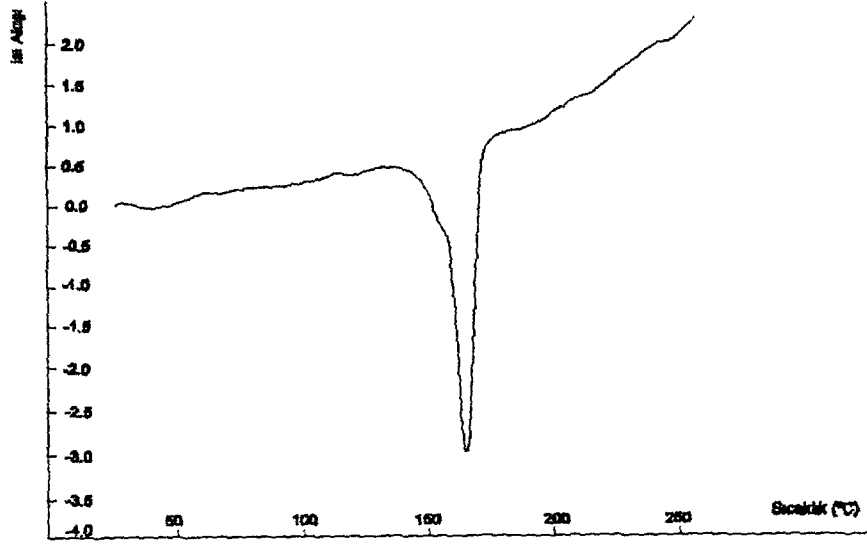
Formülasyon	HPMC		Teofilin	
	e.d °C	endoterm cal/g	e.d °C	endoterm cal/g
E ₅ 1:0.5	59.5	-6.527	270.6	-19.050
E ₅ 1:1	65.5	-8.347	263.5	-10.573
E ₄₅₀₀ 1:0.5	63.0	-8.708	273.6	-20.753
E ₄₅₀₀ 1:1	66.6	-22.052	267.5	-7.618

Tablo 39: HPMC E₅₀ polimeri kullanılarak hazırlanan matriks tabletlere ait erime derecesi (e.d) ve endoterm değerleri

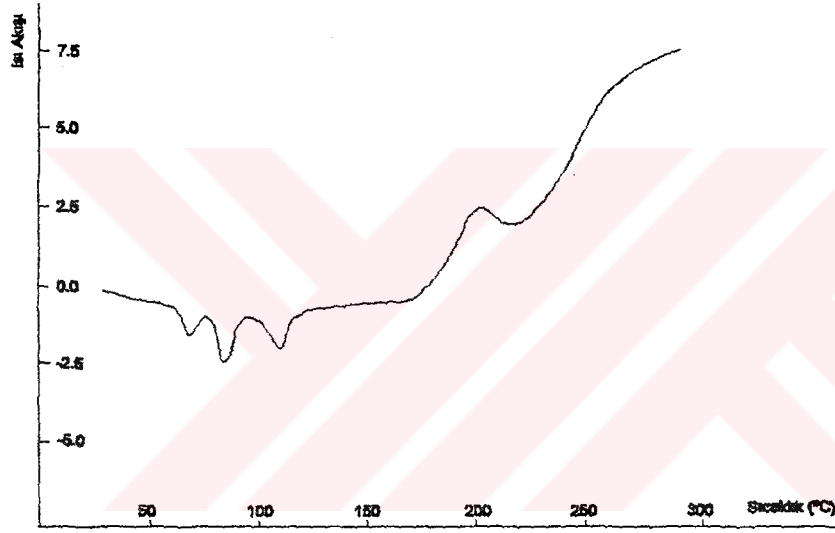
Formülasyon	HPMC		Dibazik kalsiyum fosfat		Teofilin	
	e.d °C	endoterm cal/g	e.d °C	endoterm cal/g	ed °C	endoterm cal/g
1:0.5 % 0	61.8	-5.164	-	-	272.3	-16.817
1:0.5 % 20	56.9	-8.066	188.2	-10.892	267.9	-14.847
1:0.5 % 40	60.8	-3.636	190.1	-22.609	267.7	-12.751
1:1 % 0	65.2	-9.804	-	-	268.3	-11.366
1:1 % 20	62.2	-8.415	190.1	-12.722	264.0	-9.699
1:1 % 40	64.3	-11.129	189.3	-20.747	261.7	-7.537



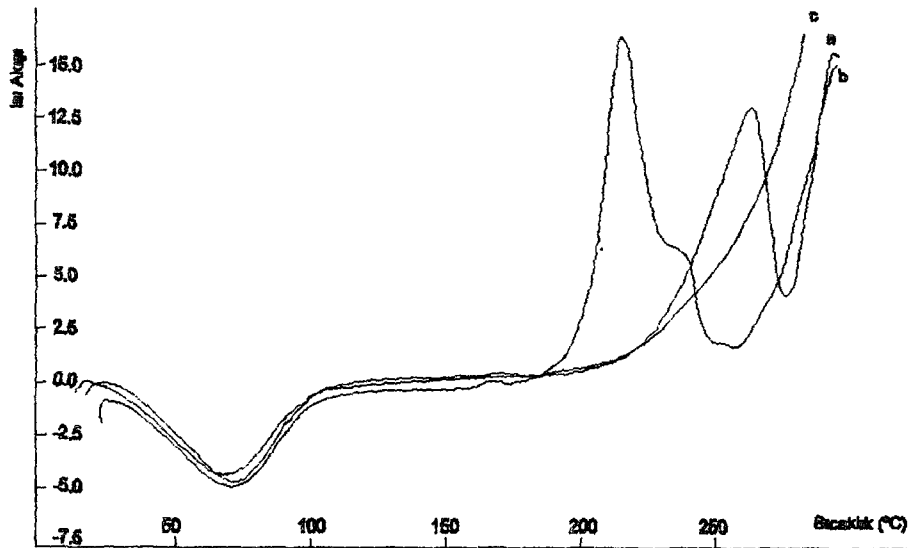
Şekil 28: Teofiline ait termogram



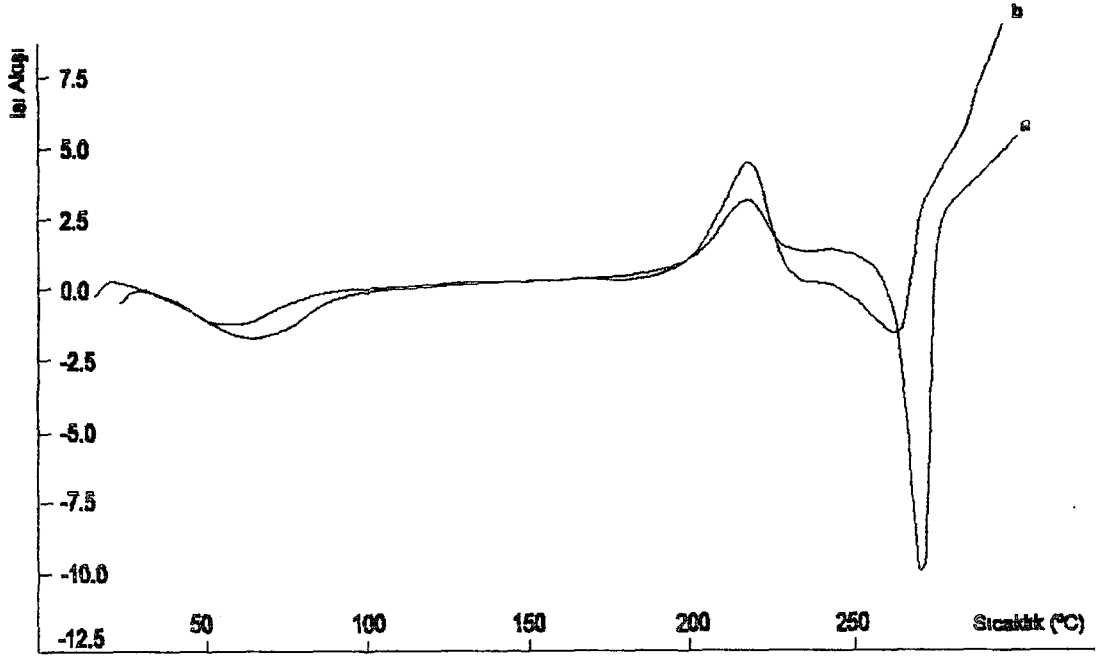
Şekil 29: Dibazik kalsiyum fosfata ait termogram



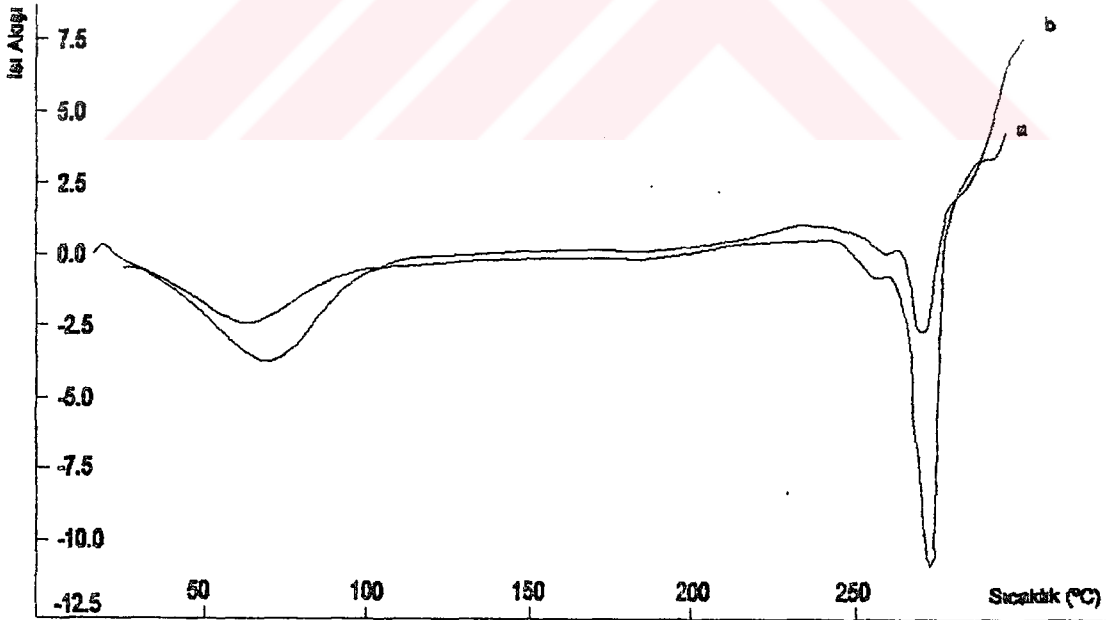
Şekil 30: Magnezyum stearata ait termogram



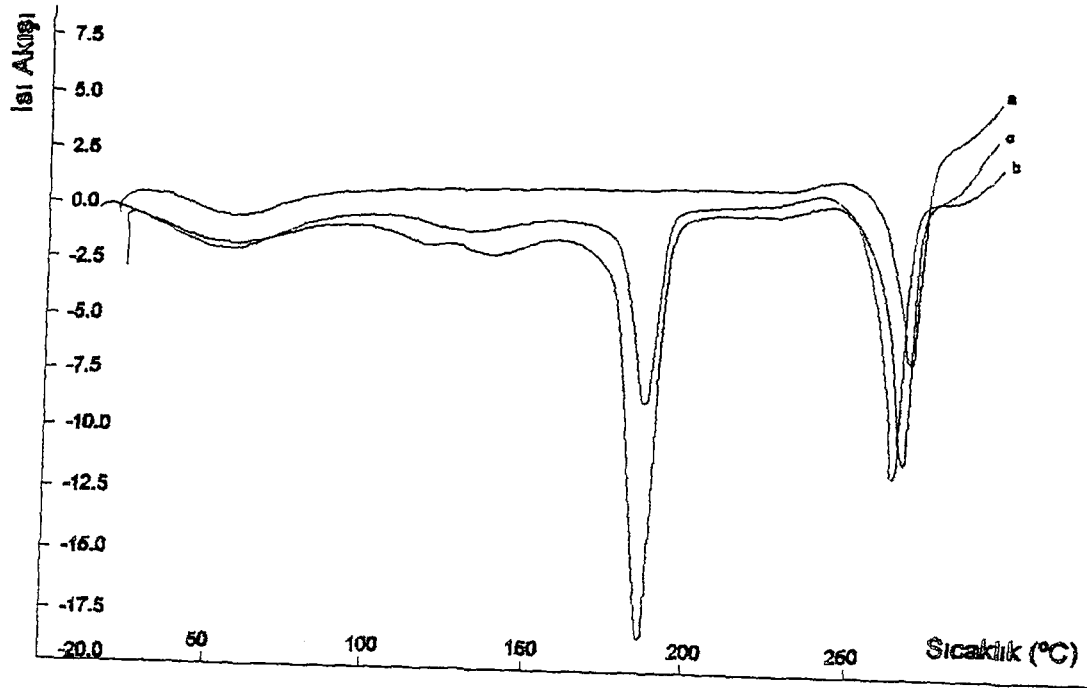
Şekil 31: HPMC E₅-E₅₀-E₄₅₀₀ 'e ait termogramlar (a: E₅, b: E₅₀, c: E₄₅₀₀)



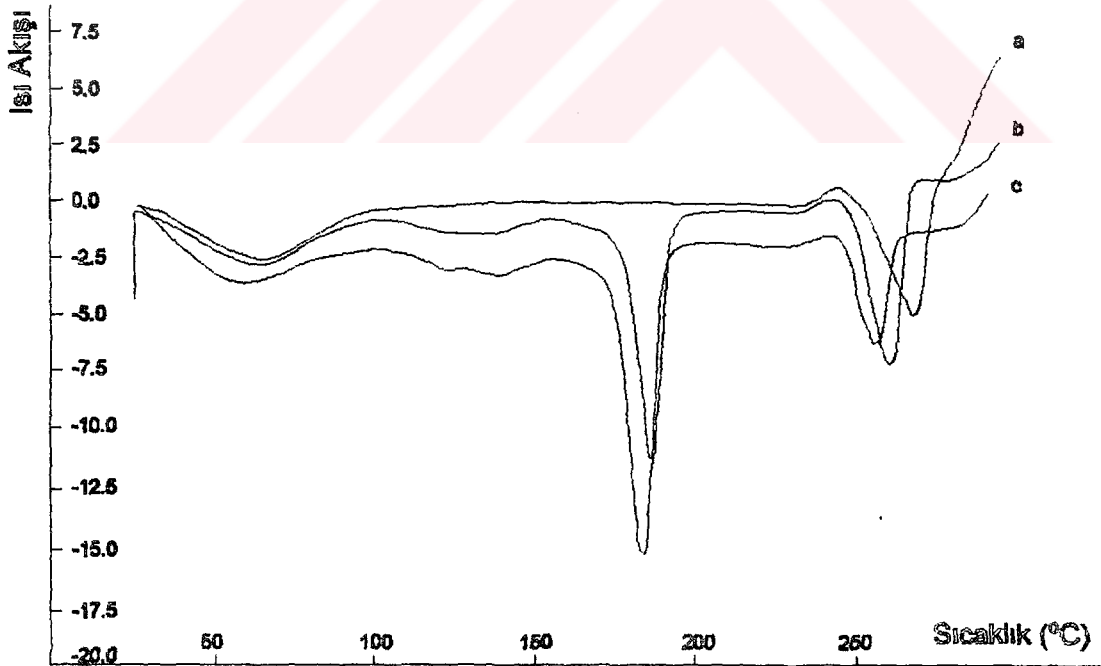
Şekil 32: HPMC E₅ kullanılarak farklı etken madde-polimer oranı ile (a: 1:0.5, b: 1:1) hazırlanan tabletlere ait termogram



Şekil 33: HPMC E₄₅₀₀ kullanılarak farklı etken madde-polimer oranı ile (a: 1:0.5, b: 1:1) hazırlanan tabletlere ait termogram



Şekil34: HPMC E₅₀ ile 1:0.5 etken madde-polimer oranı ve farklı dolgu maddesi (a : %0, b: % 20, c: % 40) kullanılarak hazırlanan tabletlere ait termogram



Şekil35: HPMC E₅₀ ile 1:1 etken madde-polimer oranı ve farklı dolgu maddesi (a : %0, b: % 20, c: % 40) kullanılarak hazırlanan tabletlere ait termogram

3.6. HPMC E₅₀ ile Hazırlanan Hidrojel Matriks Tabletlerde Yüzey Alanı, Hacim ve Dansite Bulguları

Deneysel bölüm 2.3.1.8.' de belirtilen eşitlikler kullanılarak hazırlanan matriks tabletlerin yüzey alanları ve hacimleri tablo 40' da verilmiştir.

Tablo 40: HPMC E₅₀ ile hazırlanan hidrojel matriks tabletlerin yüzey alanı, hacmi ve dansisite (e.m: etken madde, p: polimer, d.m: dolgu maddesi)

Geometrik Şekil	Formülasyon (e.m-p-d.m)	Alan (cm ²)	Hacim (cm ³)	Dansite (m/V)
Üçgen	1:0.5 %0	3.61	0.292	1.555
Silindir	1:0.5 %0	3.63	0.319	1.423
Elipsoid	1:0.5 %0	4.05	0.466	0.972
Üçgen	1:1 %0	4.28	0.453	1.335
Silindir	1:1 %0	4.12	0.478	1.264
Elipsoid	1:1 %0	4.08	0.478	1.262
Üçgen	1:0.5 %20	3.93	0.370	1.470
Silindir	1:0.5 %20	3.92	0.411	1.326
Elipsoid	1:0.5 %20	4.11	0.491	1.108
Üçgen	1:1 %20	4.48	0.501	1.449
Silindir	1:1 %20	4.32	0.544	1.340
Elipsoid	1:1 %20	4.25	0.554	1.309
Üçgen	1:0.5 %40	4.07	0.406	1.406
Silindir	1:0.5 %40	4.0	0.451	1.410
Elipsoid	1:0.5 %40	4.18	0.516	1.228
Üçgen	1:1 %40	4.68	0.537	1.579
Silindir	1:1 %40	4.49	0.597	1.422
Elipsoid	1:1 %40	4.32	0.568	1.486

3.7. Salım Mekânizması Analizi Bulguları

Uyum analizi sonucu elde edilen determinasyon katsayıları ve artık kareler toplamı/serbestlik derecesi değerleri tablo 41-43' de verilmiştir.

Higuchi eşitliğine göre \sqrt{t} ' nin fonksiyonu olarak etken madde salım profilleri Şekil 36- 42' de görülmektedir.

Tablo 41: Jelatinle hazırlanmış ve farklı sertleştirme sürelerine tabi tutulmuş yarı katı matris tabletler için en küçük kareler yöntemi kullanılarak verilerin uyum analizi (Ntf: döner sepet, PrBr: döner palet, e.m: etken madde, p.y: polimer yüzdesi, s.s: sertleştirme süresi)

Formülasyon (e.m-p.y-s.s)	Sıfıncı Derece		Birinci Derece		Hixson-Crowell		Higuchi Eşitliği	
	r^2	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$	r^2	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$	r^2	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$	r^2	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$
Ntf %10, -	0.958	29.376	0.914	29.816	0.968	26.697	0.986	14.741
Ntf %10, 2 dakika	0.966	6.415	0.992	5.612	0.986	21.215	0.988	1.862
Ntf %10, 5 dakika	0.970	4.519	0.990	3.416	0.985	23.563	0.978	1.543
Ntf %10, 10 dakika	0.966	4.886	0.986	2.877	0.981	19.452	0.982	2.572
Ntf %10, 20 dakika	0.984	4.230	0.994	3.641	0.992	18.748	0.974	2.523
Ntf %20, -	0.974	46.320	0.914	46.421	0.971	60.726	0.982	15.664
Ntf %20, 2 dakika	0.968	10.325	0.988	9.614	0.983	15.952	0.986	1.382
Ntf %20, 5 dakika	0.968	3.551	0.988	3.261	0.982	8.751	0.968	1.321
Ntf %20, 10 dakika	0.974	2.741	0.990	2.651	0.986	8.455	0.974	1.129
Ntf %20, 20 dakika	0.986	2.264	0.994	2.165	0.993	6.823	0.968	1.130
PrBr %10, -	0.893	158.14	0.960	55.128	0.992	49.527	0.990	23.044
PrBr %10, 2 dakika	0.659	320.76	0.848	93.252	0.768	141.09	0.884	91.114
PrBr %10, 5 dakika	0.672	226.99	0.933	18.534	0.855	29.291	0.906	14.375
PrBr %10, 10 dakika	0.749	218.53	0.976	18.339	0.946	23.808	0.948	5.918
PrBr %10, 20 dakika	0.722	220.41	0.966	16.531	0.925	22.956	0.933	8.667
PrBr %20, -	0.797	260.72	0.933	54.258	0.965	41.181	0.962	52.812
PrBr %20, 2 dakika	0.887	156.12	0.904	19.741	0.912	29.236	0.960	31.187
PrBr %20, 5 dakika	0.879	129.23	0.944	30.906	0.986	43.062	0.992	11.148
PrBr %20, 10 dakika	0.826	132.17	0.935	56.495	0.959	42.443	0.980	8.537
PrBr %20, 20 dakika	0.748	256.04	0.966	55.266	0.940	87.077	0.942	23.759

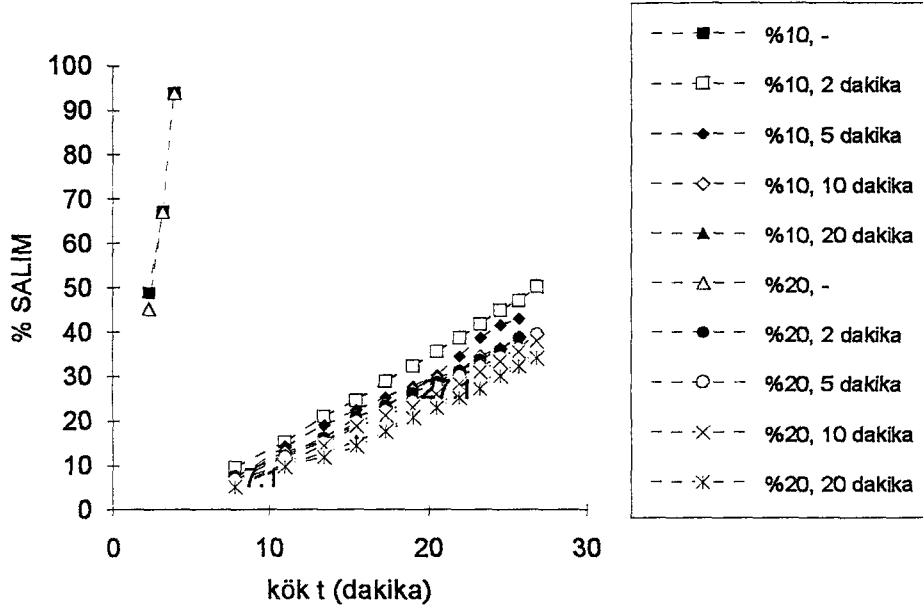
Tablo 42: HPMC E₅, E₅₀, E₄₅₀₀ ile iki farklı etken madde-polimer oranı kullanılarak hazırlanmış matriks tabletler için enküçük kareler yöntemi kullanılarak salım hızı verilerinin uyum analizi (döner palet, p: polimer, e.m: etken madde, p.o: polimer oranı, g.ş: geometrik şekil)

Formülasyon p, e.m-p.o, g.ş	Sıfıncı Derece		Birinci Derece		Hixson-Crowell		Higuchi Eşitliği	
	r ²	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$	r ²	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$	r ²	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$	r ²	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$
E ₅ 1:0.5 üçgen	0.945	87.201	0.980	117.415	0.972	9.302	0.980	54.572
E ₅ 1:0.5 silindir	0.948	50.662	0.980	20.381	0.969	9.688	0.994	82.265
E ₅ 1:0.5 elipsoid	0.946	81.893	0.994	90.416	0.991	18.047	0.994	32.824
E ₅ 1:1 üçgen	0.886	47.442	0.990	7.422	0.981	6.517	0.998	9.378
E ₅ 1:1 silindir	0.960	24.465	0.964	83.745	0.981	5.931	0.996	58.612
E ₅ 1:1 elipsoid	0.862	67.221	0.964	15.362	0.956	6.437	0.990	18.625
E ₅₀ 1:0.5 üçgen	0.923	14.055	0.974	79.723	0.980	5.718	0.968	4.602
E ₅₀ 1:0.5 silindir	0.960	11.546	0.927	24.804	0.988	5.560	0.994	2.499
E ₅₀ 1:0.5 elipsoid	0.908	8.076	0.978	22.256	0.988	6.835	0.998	3.998
E ₅₀ 1:1 üçgen	0.919	19.276	0.972	81.346	0.989	5.258	0.998	7.483
E ₅₀ 1:1 silindir	0.972	5.488	0.984	34.156	0.994	6.538	0.996	5.489
E ₅₀ 1:1 elipsoid	0.976	10.973	0.923	81.396	0.984	5.546	0.994	9.927
E ₄₅₀₀ 1:0.5 üçgen	0.946	45.921	0.990	106.346	0.928	10.488	0.991	13.104
E ₄₅₀₀ 1:0.5 silindir	0.773	35.465	0.982	45.178	0.975	8.064	0.986	58.608
E ₄₅₀₀ 1:0.5 elipsoid	0.901	39.340	0.986	119.540	0.994	7.227	0.986	22.583
E ₄₅₀₀ 1:1 üçgen	0.920	66.442	0.948	68.274	0.980	6.400	0.978	7.706
E ₄₅₀₀ 1:1 silindir	0.923	35.761	0.988	28.321	0.988	6.347	0.998	78.445
E ₄₅₀₀ 1:1 elipsoid	0.781	20.168	0.974	178.172	0.905	7.120	0.924	33.040

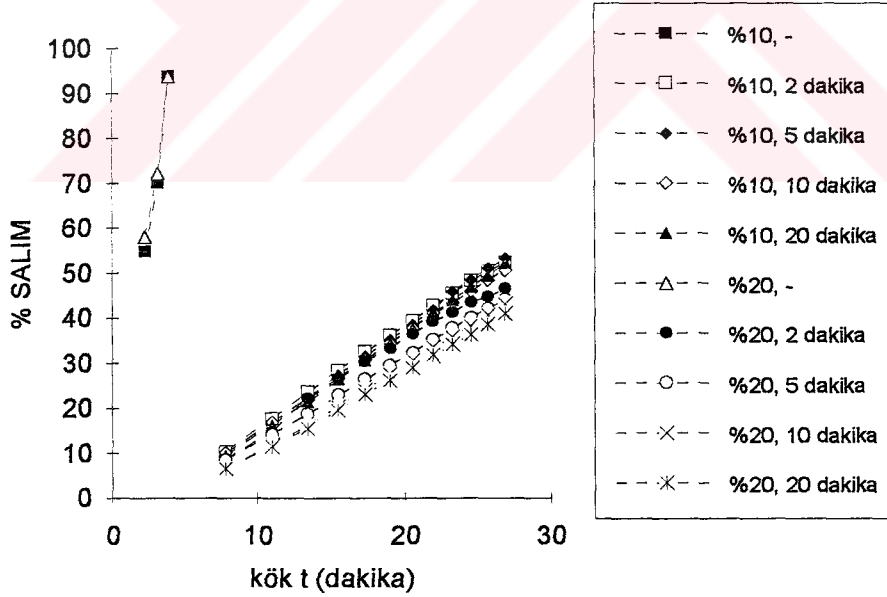
Tablo 43: HPMC E₅₀ ile hazırlanan farklı oranda dolgu maddesi içeren matriks tabletler için enküçük kareler yöntemi kullanılarak salım hızı verilerinin uyum analizi (döner palet, e.m: etken madde, p.o:polimer oranı, g.ş: geometrik şekil, d.m: dolgu maddesi)

Formülasyon e.m-p.o, g.ş, d.m	Sıfıncı Derece		Birinci Derece		Hixson-Crowell		Higuchi Eşitliği	
	r ²	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$	r ²	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$	r ²	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$	r ²	$\frac{\sum Res^2}{n-2}$
1:0.5 üçgen % 0	0.923	14.055	0.974	81.345	0.980	5.718	0.968	4.602
1:0.5 silindir % 0	0.960	11.546	0.927	34.152	0.988	5.560	0.994	2.499
1:0.5 elipsoid % 0	0.908	8.076	0.978	81.395	0.988	6.835	0.998	3.998
1:1 üçgen % 0	0.919	19.276	0.972	79.721	0.989	5.258	0.998	7.483
1:1 silindir % 0	0.972	5.488	0.984	24.805	0.994	6.538	0.996	5.489
1:1 elipsoid % 0	0.976	10.973	0.923	22.259	0.984	5.546	0.994	9.927
1:0.5 üçgen % 20	0.852	47.154	0.948	62.975	0.990	4.873	0.996	13.583
1:0.5 silindir % 20	0.917	21.780	0.980	58.354	0.984	5.449	0.994	7.951
1:0.5 elipsoid %20	0.870	57.16	0.914	73.189	0.983	6.218	0.974	14.675
1:1 üçgen % 20	0.952	5.492	0.978	52.345	0.995	8.626	0.996	5.493
1:1 silindir % 20	0.976	5.707	0.974	19.685	0.995	6.498	0.996	5.707
1:1 elipsoid % 20	0.960	8.168	0.923	39.792	0.991	5.331	0.998	7.186
1:0.5 üçgen % 40	0.874	123.97	0.984	92.543	0.977	5.322	0.986	14.750
1:0.5 silindir % 40	0.910	110.32	0.986	67.512	0.980	5.563	0.996	8.532
1:0.5 elipsoid %40	0.884	50.648	0.923	78.223	0.989	7.277	0.992	6.014
1:1 üçgen % 40	0.952	59.433	0.912	52.346	0.990	5.217	0.994	4.772
1:1 silindir % 40	0.972	22.383	0.996	19.375	0.998	6.705	0.992	4.935
1:1 elipsoid % 40	0.976	19.641	0.980	52.341	0.998	6.781	0.994	4.672

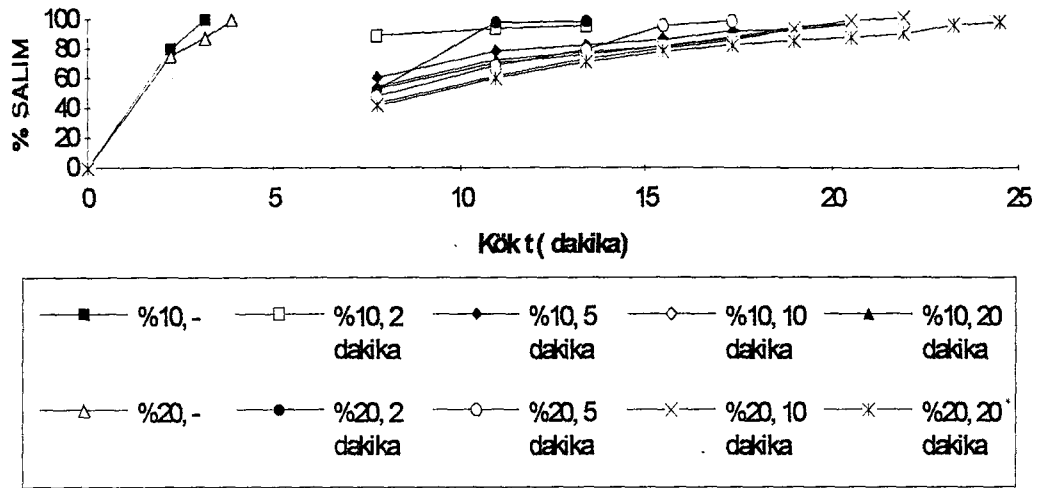
Hidrojel matriks tabletlerin salım hızı analizi için kullanılan eşitlik 62-65, uzun etkili teofilin ticari preparatları için de kullanılmış, bu preparatların salım profilini en iyi tanımlayan kinetik model, ticari uzun etkili tablet için Hixson-Crowell ($r^2=0.963$), ticari kapsüller için Sıfıncı derece ($r^2= 0.982$)' dir



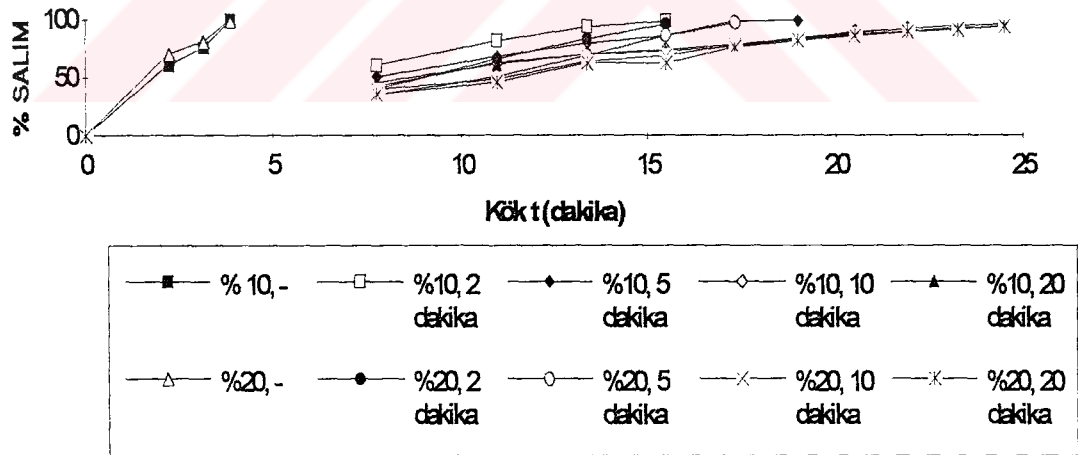
Şekil 36- a: Jelatinle hazırlanan yarı katı matris tabletlerden HİGUCHİ eşitliğine göre Ntf nin döner sepet yöntemi ile pH 7.2 fosfat tampon da salım eğrileri (yüzdeler polimer yüzdesini, dakikalar sertleştirme zamanını göstermektedir)



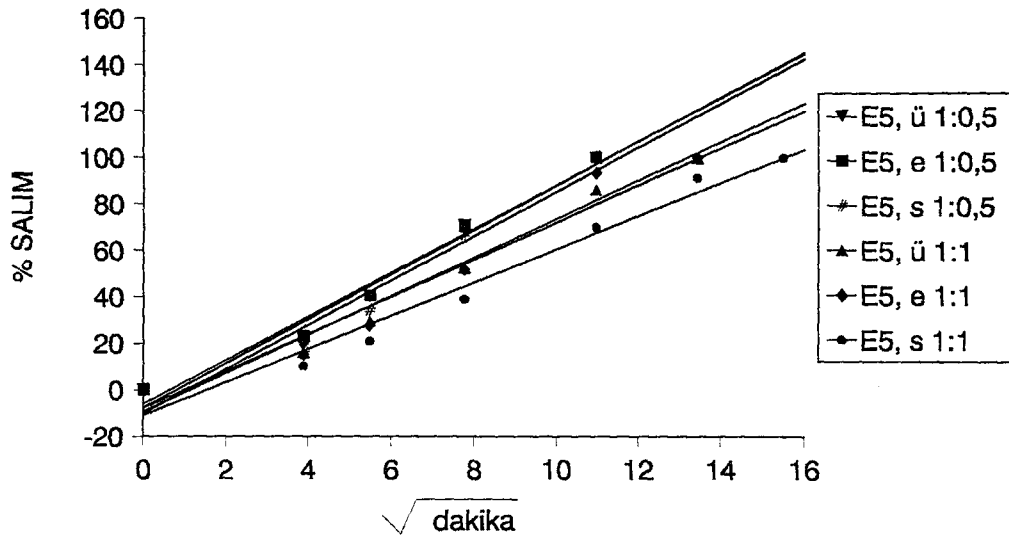
Şekil 36- b: Jelatinle hazırlanan yarı katı matris tabletlerden HİGUCHİ eşitliğine göre Ntf nin döner şişe yöntemi ile pH 7.2 fosfat tampon da salım eğrileri (yüzdeler polimer yüzdesini, dakikalar sertleştirme zamanını göstermektedir)



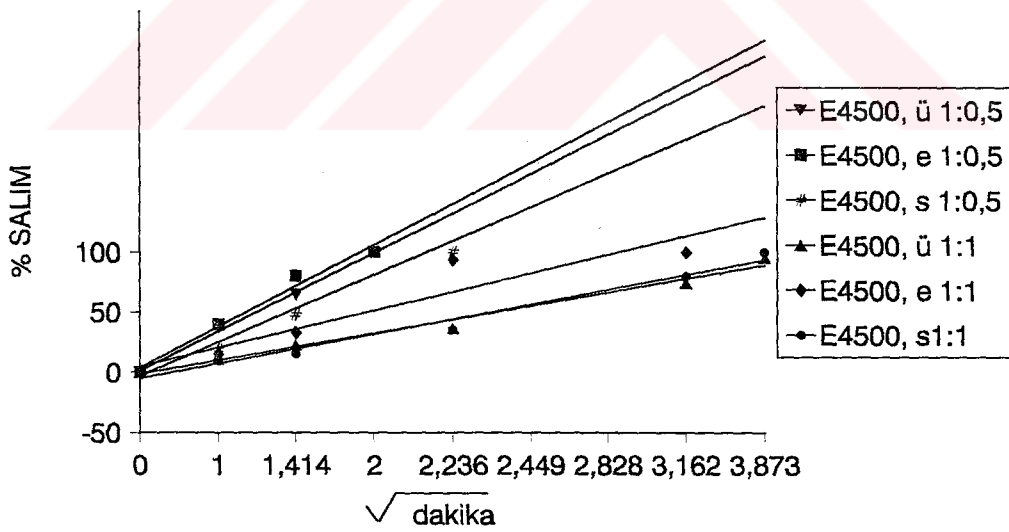
Şekil 37- a: Jelatinle hazırlanan yarı katı matris tabletlerden HİGUCHİ eşitliğine göre PrBr ün döner palet yöntemi ile pH 4.5 asetat tamponunda salım eğrileri (yüzdeler polimer yüzdesini, dakikalar sertleştirme zamanını göstermektedir)



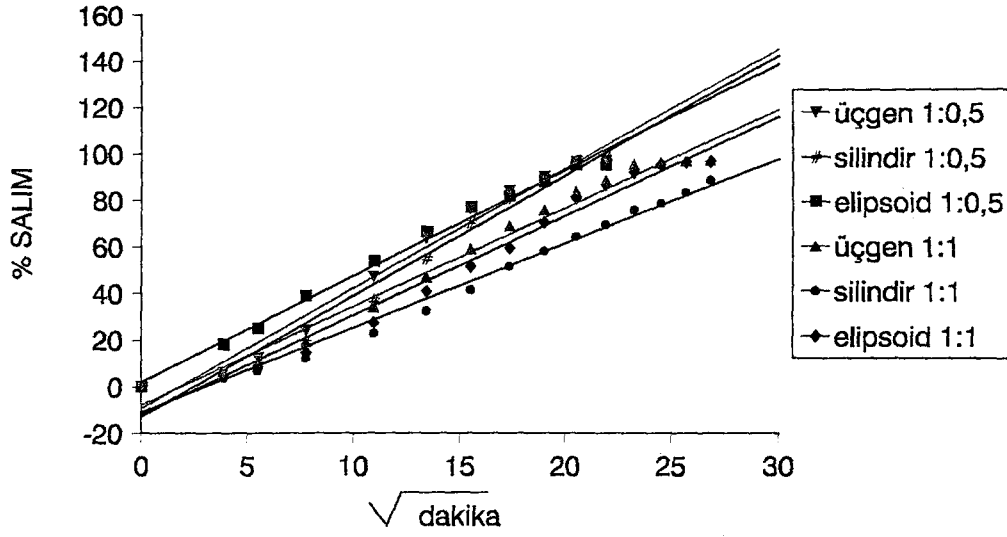
Şekil 37- b: Jelatinle hazırlanan yarı katı matris tabletlerden HİGUCHİ eşitliğine göre PrBr ün döner şişe yöntemi ile pH 4.5 asetat tamponunda salım eğrileri (yüzdeler polimer yüzdesini, dakikalar sertleştirme zamanını göstermektedir)



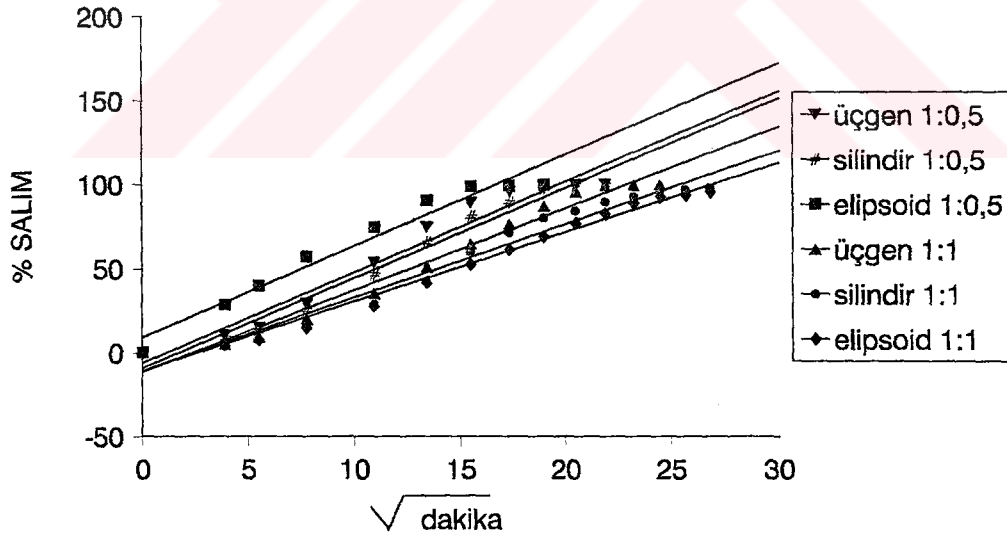
Şekil 38: HİGUCHİ eşitliğine göre değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC E₅ içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner palet yöntemi ile distile sudaki salım eğrileri



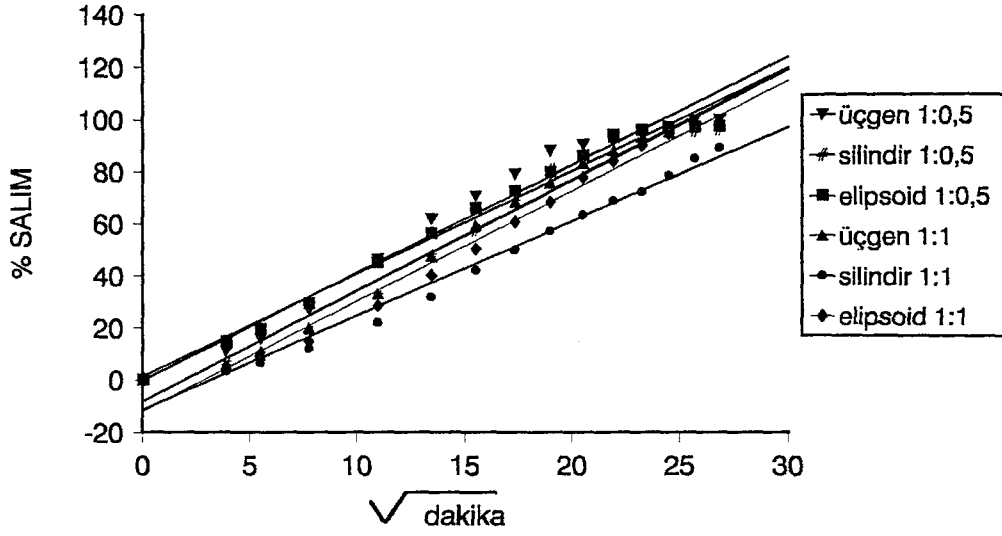
Şekil 39: HİGUCHİ eşitliğine göre değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC E₄₅₀₀ içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner palet yöntemi ile distile sudaki salım eğrileri



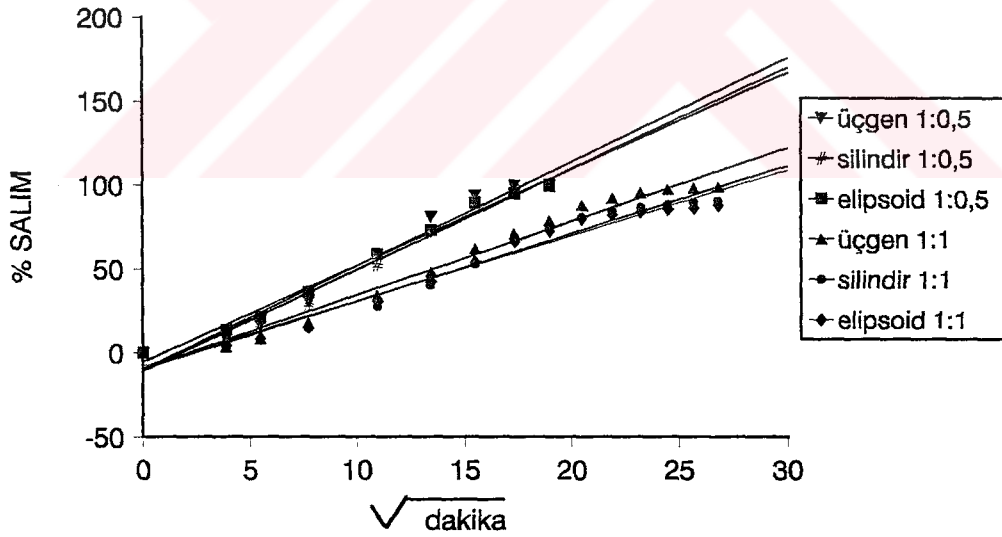
Şekil 40- a: HİGUCHİ eşitliğine göre dolgu maddesi içermeyen değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC E₅₀ içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner palet yöntemi ile distile sudaki salım eğrileri



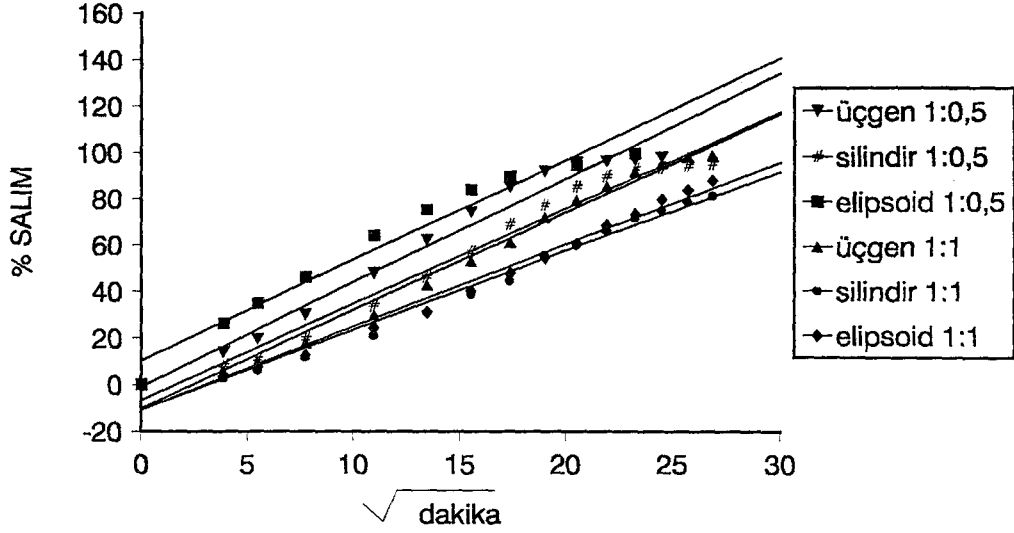
Şekil 40- b: HİGUCHİ eşitliğine göre dolgu maddesi içermeyen değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC E₅₀ içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner sepet yöntemi ile distile sudaki salım eğrileri



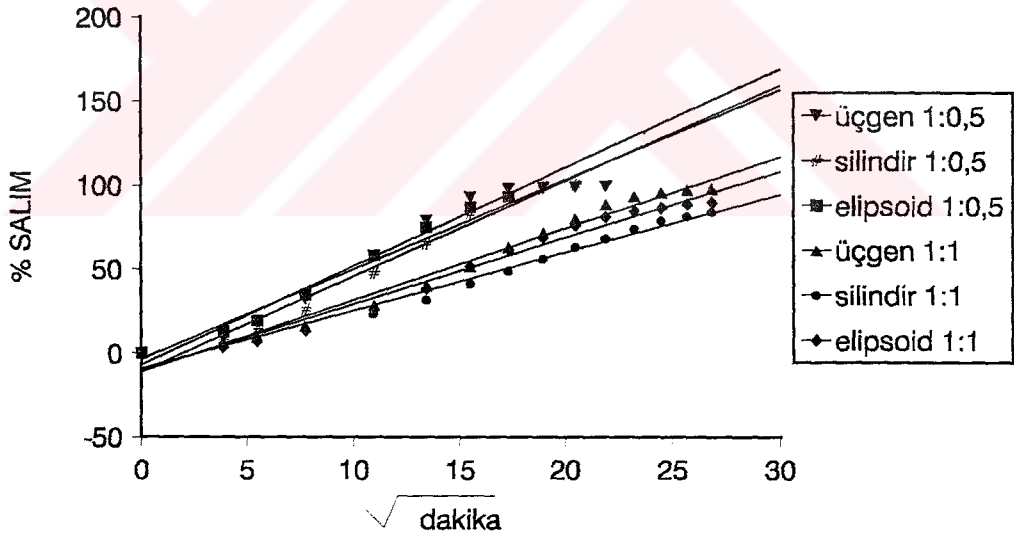
Şekil 41- a: HİGUCHİ eşitliğine göre %20 dolgu maddesi içeren değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC E₅₀ içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner palet yöntemi ile distile sudaki salım eğrileri



Şekil 41- b: HİGUCHİ eşitliğine göre %20 dolgu maddesi içeren değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC E₅₀ içeren teofilin hidrojel matris tabletlerden döner sepet yöntemi ile distile sudaki salım eğrileri



Şekil 42- a: HİGUCHİ eşitliğine göre %40 dolgu maddesi içeren değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC E₅₀ içeren teofilin hidrojel matriks tabletlerden döner palet yöntemi ile distile sudaki salım eğrileri



Şekil 42- b: HİGUCHİ eşitliğine göre %40 dolgu maddesi içeren değişik geometrik şekilli ve farklı oranda (1:0.5 ve 1:1) HPMC E₅₀ içeren teofilin hidrojel matriks tabletlerden döner sepet yöntemi ile distile sudaki salım eğrileri

Higuchi eşitliğinden elde edilen hız sabitleri tablo 44- 46 de verilmiştir.

Tablo 44: Ntf ve PrBr içeren jelatin yarı katı hidrojel matriks tabletleri için HİGUCHİ eşitliğine göre salım hız sabitleri (p.y: polimer yüzdesi, s.s:sertleştirme süresi)

Formülasyon p.y, s.s	Dissolüsyon Yöntemi			
	Döner Sepet	Döner Şişe	Döner Palet	Döner Şişe
	Ntf Salım hız sabiti, Ort ± SS 1/√dakika		PrBr Salım hız sabiti, Ort ± SS 1/√dakika	
%10, -	18.761±0.52	19.589±0.63	25.088 ± 0.61	32.126 ± 1.45
%10, 2	1.948 ± 0.87	2.075 ± 0.71	6.553 ± 0.12	7.493 ± 0.64
%10, 5	1.792 ± 0.21	2.111 ± 0.12	5.290 ± 0.38	4.815 ± 0.53
%10, 10	1.602 ± 0.92	2.062 ± 0.66	3.900 ± 0.21	4.569 ± 0.67
%10, 20	1.361 ± 0.62	1.996 ± 0.38	3.689 ± 0.25	4.482 ± 0.25
%20, -	18.358 ± 0.11	20.051 ± 0.77	25.463 ± 0.21	25.973 ± 0.17
%20, 2	1.591 ± 0.19	1.879 ± 0.79	6.282 ± 0.86	7.161 ± 0.64
%20, 5	1.521 ± 0.66	1.740 ± 0.16	5.115 ± 0.94	4.874 ± 0.21
%20, 10	1.498 ± 0.14	1.728 ± 0.62	3.802 ± 0.66	4.390 ± 0.15
%20, 20	1.344 ± 0.31	1.634 ± 0.25	3.192 ± 0.75	3.775 ± 0.21

Tablo 45: Teofilin içeren HPMC hidrojel matriks tabletleri için HİGUCHİ eşitliğine göre salım hız sabitleri (p: polimer, e.m: etken madde, p.o: polimer oranı, g.ş: geometrik şekil)

Formülasyon	Salım hız sabiti Ort ± SS 1/√dakika		
	p.	e.m-p.o g.ş	
E ₅	üçgen	1:0.5	12.099 ± 0.35
		1:1	11.494 ± 0.29
	silindir	1:0.5	10.969 ± 0.48
		1:1	8.594 ± 0.36
	elipsoid	1:0.5	9.302 ± 0.51
		1:1	8.658 ± 0.48
E ₅₀	üçgen	1:0.5	6.350 ± 0.11
		1:1	4.992 ± 0.61
	silindir	1:0.5	6.622 ± 0.63
		1:1	4.199 ± 0.29
	elipsoid	1:0.5	5.135 ± 0.13
		1:1	4.792 ± 0.54
E ₄₅₀₀	üçgen	1:0.5	58.819 ± 0.64
		1:1	47.473 ± 0.65
	silindir	1:0.5	48.451 ± 0.58
		1:1	32.072 ± 0.68
	elipsoid	1:0.5	30.66 ± 0.52
		1:1	30.45 ± 0.94

Tablo 46: Teofilin içeren HPMC E₅₀ hidrojel matriks tabletleri için HİGUCHİ eşitliğine göre salım hız sabitleri (g.ş: geometrik şekil, e.m: etken madde, p.o:polimer oranı, d.m: dolgu maddesi)

Formülasyon g.ş. e.m-p.o.d.m		Dissolüsyon Yöntemi	
		Döner Palet	Döner Sepet
		Salım hız sabiti Ort ± SS 1/√dakika	Salım hız sabiti Ort ± SS 1/√dakika
Üçgen	1:0.5 % 0	6.350 ± 0.12	7.220 ± 0.66
	1:0.5 % 20	5.403 ± 0.94	6.723 ± 0.65
	1:0.5 % 40	5.352 ± 0.58	5.843 ± 0.87
	1:1 % 0	4.992 ± 0.34	5.605 ± 0.28
	1:1 % 20	4.862 ± 0.51	5.202 ± 0.16
	1:1 % 40	4.583 ± 0.38	4.697 ± 0.71
Silindir	1:0.5 % 0	6.622 ± 0.61	6.899 ± 0.58
	1:0.5 % 20	5.016 ± 0.58	6.720 ± 0.74
	1:0.5 % 40	5.055 ± 0.27	6.275 ± 0.88
	1:1 % 0	4.199 ± 0.13	5.349 ± 0.96
	1:1 % 20	4.076 ± 0.87	5.028 ± 0.11
	1:1 % 40	3.653 ± 0.46	3.694 ± 0.47
Elipsoid	1:0.5 % 0	5.135 ± 0.63	6.106 ± 0.52
	1:0.5 % 20	6.095 ± 0.59	6.738 ± 0.21
	1:0.5 % 40	5.525 ± 0.63	6.365 ± 0.64
	1:1 % 0	4.792 ± 0.54	4.889 ± 0.61
	1:1 % 20	4.769 ± 0.41	4.834 ± 0.16
	1:1 % 40	3.809 ± 0.12	4.793 ± 0.41

3.8. Higuchi Hız Sabiti Kullanılarak İdeal Geometrik Şeklin Tespiti

Parab ve arkadaşları tarafından teofilin için verilen ideal ilaç salım hızı yüzdelerine ait veriler kullanılarak hesaplanan maksimum ve minimum Higuchi hız sabitleri sırasıyla 4.145 1/√dakika ve 4.57 1/√dakika dır. Tablo 46' da hesapladığımız hız sabitleri arasında bu değere en yakın sonucu veren formülasyonun üçgen 1:1 %40 (ilaç-polimer- dolgu maddesi) olduğu tespit edilmiştir.

3.9. Varyans Analizi Bulguları

Higuchi hız sabitleri kullanılarak, Genstat programı yardımı ile yapılan varyans analizi sonuçları tablo 47 - 51 de verilmiştir.

Tablo 47: Ntf içeren yarı katı hidrojel matriks tabletlerde yapılan 2x5x2 ve 3 tekerrürlü faktöriyel tesadüf parselleri varyans analizi bulguları

Kaynak	SD	KT	KO	F	P
Çözünürlük yöntemi (a)	1	3.394E+00	3.394E+00	69.81	< .001
% jelatin (b)	1	0.393E+00	0.393E+00	8.07	0.007
Sertleştirme zamanı (c)	4	2.895E+03	7.237E+02	1.49E+04	< .001
(a) x (b)	1	0.696E-01	0.696E-01	1.43	0.239
(a) x (c)	4	1.545E+00	0.386E+00	7.94	< .001
(b) x (c)	4	0.512E+00	0.128E+00	2.63	0.048
(a) x (b) x (c)	4	1.162E+00	0.290E+00	5.97	< .001
Hata	40	1.945E+00	0.486E-01		
Toplam	59	2.904E+03			

Tablo 48: PrBr içeren yarı katı hidrojel matriks tabletlerde yapılan 2x5x2 ve 3 tekerrürlü faktöriyel tesadüf parselleri varyans analizi bulguları

Kaynak	SD	KT	KO	F	P
Çözünürlük yöntemi (a)	1	19.1049	19.1049	159.63	< .001
% jelatin (b)	1	9.5609	9.5609	79.89	< .001
Sertleştirme zamanı (c)	4	4799.7891	1199.9473	1.00E+04	< .001
(a) x (b)	1	6.6194	6.6194	55.31	< .001
(a) x (c)	4	29.0939	7.2735	60.77	< .001
(b) x (c)	4	16.9184	4.2296	35.34	< .001
(a) x (b) x (c)	4	25.4200	6.3550	53.10	< .001
Hata	40	4.7873	0.1197		
Toplam	59	4911.2969			

Tablo 49: HPMC E₅, E₅₀, E₄₅₀₀ ile hazırlanan geometrik şekilli hidrojel matriks tabletlerde yapılan 3x2x3 ve 3 tekerrürlü faktöriyel tesadüf parselleri varyans analizi bulguları

Kaynak	SD	KT	KO	F	P
Geometrik şekil (a)	2	4.137E+01	2.068E+01	786.93	< .001
Oran (b)	1	9.051E+02	9.051E02	3.44E+04	< .001
Polimer viskozitesi (c)	2	1.372E+04	6.861E+03	261E+05	< .001
(a) x (b)	2	6.713E+01	3.357E+01	1277.05	< .001
(a) x (c)	4	6.601E+01	1.650E+01	627.87	< .001
(b) x (c)	2	1.030E+03	5.152E+02	1.96E+04	< .001
(a) x (b) x (c)	4	7.495E+01	1.874E+01	712.92	< .001
Hata	36	0.946E+00	0.263E-01		
Toplam	53	1.591E+04			

Tablo 50: HPMC E₅₀ ile hazırlanan ve farklı oranlarda dolgu maddesi içeren hidrojel matris tabletlerde yapılan 3x2x3X2 ve 3 tekerrürlü faktöriyel tesadüf parselleri varyans analizi bulguları

Kaynak	SD	KT	KO	F	P
Geometrik şekil (a)	2	2.359	1.179	180.15	< .001
Polimer oranı (b)	1	54.743	54.743	8361.53	< .001
% dolgu maddesi (c)	2	9.442	4.721	721.10	< .001
Çözünürlük yöntemi (d)	1	13.454	13.454	2055.03	< .001
(a) x (b)	2	1.722	0.861	131.54	< .001
(a) x (c)	4	4.435	1.109	169.37	< .001
(b) x (c)	2	0.199	0.099	15.23	< .001
(a) x (d)	2	0.464	0.232	35.45	< .001
(b) x (d)	1	1.311	1.311	200.17	< .001
(c) x (d)	2	0.244	0.122	18.67	< .001
(a) x (b) x (c)	4	2.658	0.664	101.50	< .001
(a) x (b) x (d)	2	0.037	0.018	2.80	0.067
(a) x (c) x (d)	4	1.598	0.399	61.00	< .001
(b) x (c) x (d)	2	0.537	0.269	41.02	< .001
(a) x (b) x (c) x (d)	4	1.864	0.466	71.18	< .001
Hata	72	0.471	0.007		
Toplam	107	95.539			

Tablo 51: HPMC E₅₀ ile hazırlanan hidrojel matris tabletlerde yüzey alanı dikkate alınarak yapılan kovaryans analizi bulguları

Kaynak	SD	KT	KO	F	kovaryans etki	P
Geometrik şekil (a)	2	5.434	2.717	27.52	0.96	< .001
Polimer oranı (b)	1	2.528	2.528	25.60	0.35	< .001
Çözünürlük yöntemi (c)	1	13.454	13.454	136.26	1.00	< .001
(a) x (b)	2	6.043	3.022	30.60	0.80	< .001
(a) x (c)	2	0.464	0.232	2.35	1.00	0.101
(b) x (c)	1	1.311	1.311	13.27	1.00	< .001
(a) x (b) x (c)	2	0.037	0.018	0.19	1.00	0.831
Kovaryans	1	12.069	12.069	122.23		< .001
Hata	95	9.380	0.099		2.26	
Toplam	107	95.539				

3.10 "n" Değerleri

HPMC E₅₀ tipi polimer kullanılarak hazırlanan hidrojel matris tabletlerden elde edilen salım hızı, Peppas'ın geliştirdiği logaritmik dönüşümü yapılmış $\log M_t/M_\infty = \log k + n \cdot \log t$ eşitliğine uygulandıktan sonra elde edilen n değerleri ve diğer parametreler tablo 52 görülmektedir.

Tablo 52 : HPMC E₅₀ ile hazırlanan matris tabletler için $\log Mt/M_{\infty} = \log k + n \cdot \log t$ eşitliğinden elde edilen değerler (g.ş: geometrik şekil, e.m: etken madde p.o.: polimer oranı, d.m: dolgu maddesi)

Formulasyon		n değeri	log k	r ²
g.ş,	e.m-p.o, d.m			
Üçgen	1:1 % 0	0.794	-0.126	0.998
Silindir	1:1 % 0	0.872	-0.456	0.999
Elipsoid	1:1 % 0	0.888	-0.456	0.999
Üçgen	1:0.5 % 0	0.814	-0.074	0.985
Silindir	1:0.5 % 0	0.908	-0.336	0.995
Elipsoid	1:0.5 % 0	0.510	0.684	0.996
Üçgen	1:1 % 20	0.740	-0.044	0.991
Silindir	1:1 % 20	0.855	-0.454	0.996
Elipsoid	1:1 % 20	0.831	-0.313	0.996
Üçgen	1:0.5 % 20	0.603	0.354	0.993
Silindir	1:0.5 % 20	0.744	-0,060	0.998
Elipsoid	1:0.5 %20	0.558	0,548	0.977
Üçgen	1:1 % 40	0.765	-0.124	0.999
Silindir	1:1 % 40	0.858	-0.482	0.999
Elipsoid	1:1 % 40	0.819	-0.354	0.995
Üçgen	1:0.5 % 40	0.566	0.484	0.992
Silindir	1:0.5 % 40	0.686	0.095	0.998
Elipsoid	1:0.5 % 40	0.441	0.919	0.996

"n" değeri, teofilinin uzun etkili ticari tabletleri için 0.638 olarak, ticari kapsülleri için 1.232 olarak hesaplandı.

3.11. Regresyon Denklemi

Zamanın kare köküne karşı değişken olarak % salım değerleri, geometrik şekil, etken madde-polimer oranı ve tabletlerin yüzey alanları kullanılarak çoklu regresyon analizi sonucu bulunan ve 4 değişkeni tanımlayan regresyon denklemi (Eşitlik 66) ve regresyon tablosu (Tablo 53) aşağıda verilmiştir.

$$\% \text{ salım} = -27.3 + 4.34 \sqrt{t} + 0.320 a - 48.3 b + 13.1 c \quad (\text{Eşitlik 66})$$

$$r^2 = 0.929$$

Burada; a = geometrik şekil (üçgen için 1; silindir için 2; elipsoid için 3)

b = etken madde-polimer oranı (1:1 için 1, 1:0.5 için 0.5)

c = geometrik şeklin yüzey alanı

t = zaman (dakika)

Tablo 53: Çoklu regresyon analizi bulguları

Kaynak	SD	KT	KO	F	P
Regresyon	4	194594	48649	685.297	0.05
Hata	209	14777	71		
Toplam	213	209372			

Eşitlik 66' da verdiğimiz regresyon denkleminde zamanın etkisini sabitlemek ve şekil faktörünün etkisini dahada belirginleştirmek için Eşitlik 64 ile hesaplanan t_{50} değerleri, kovaryans analizi için kullanılmıştır (Tablo 54).

Tablo 54: HPMC E₅₀ ile hazırlanan hidrojel matriks tabletlerde t_{50} değerleri kullanılarak yüzey alanı dikkate alınarak yapılan kovaryans analizi bulguları

Kaynak	SD	KT	KO	F	kovaryans etki	P
Geometrik şekil (a)	2	11809.8	5904.9	27.73	0.96	< .001
Polimer oranı (b)	1	1435.7	1435.7	6.74	0.35	0.013
(a) x (b)	2	8452.0	4226.0	19.84	0.80	< .001
Kovaryans	1	84.89.1	8489.1	39.86		< .001
Hata	47	10009.8	213.0		1.81	
Toplam	53	66380.2				

3.12. Hidrojel Tablet Fotoğrafları

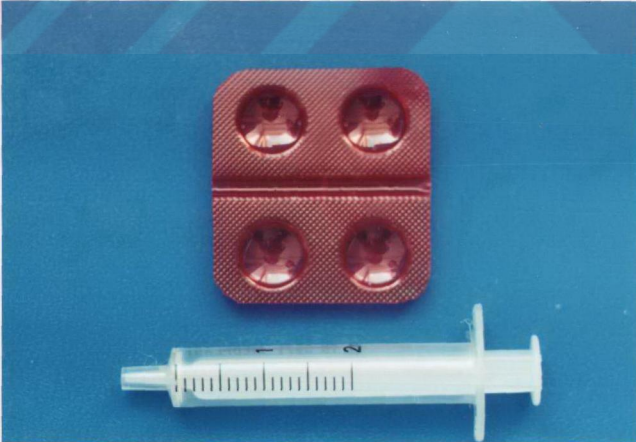
Yarı katı hidrojel matriks tabletlerden % 20 oranında jelatin içeren tabletler ve HPMC E₅₀ 1:1 % 40 (ilaç-polimer-dolgu maddesi) oranlı üçgen, silindir ve elipsoid geometrik şekilli matriks tabletlerin salım hızı kontroluna başlamadan önce ve kontrol esnasında USP XXII nin herbir etken madde için önerdiği çözünürlük ortamlarından sırasıyla 2., 4., 8., saatlerde alınarak kumpas üzerinde görüntülendi. Böylelikle jelatin tabletlerin sertleştirmeye bağlı zaman içerisindeki şişme oranları ve HPMC E₅₀ tabletlerin ise şeklini kaybetmeden zaman içerisindeki küçülme oranları, ve tablet kalıpları fotoğraf 1-14 de görülmektedir. Ayrıca görünen yüzeylerin, zamana bağlı olarak görünen yüzeyin ölçülen alanlarına ve çaplarına ait bulgular Tablo 55-56 de verilmiştir.

Tablo 55: % 20 jelatin içeren Ntf ve PrBr ün farklı sürelerde (2 ve 20 dakika) yarı katı matriks tabletlerin, görünen yüzeylerinin zamana bağlı yüzey alanları

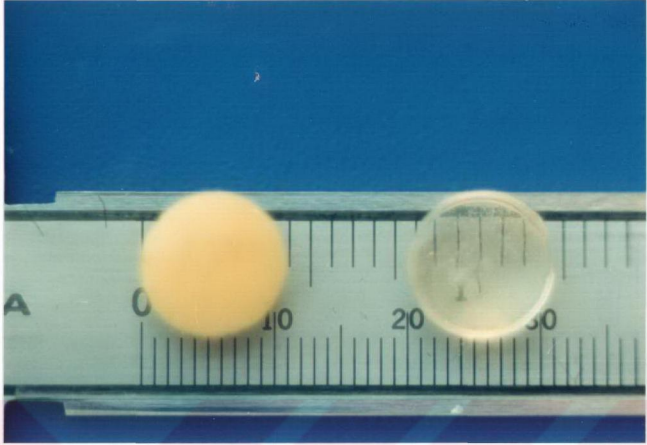
	Ntf 20 dakika cm ²	Ntf 2 dakika cm ²	PrBr 20 dakika cm ²
Başlangıçta	0.950	0.950	0.950
2 saat sonra	1.327	1.767	1.327
4 saat sonra	1.327	1.887	1.327
6 saat sonra	1.327	2.011	1.539
8 saat sonra	1.327	2.011	1.539

Tablo 55: HPMC E₅₀ kullanılarak hazırlanan değişik geometrik şekilli hidrojel matriks tabletlerin, görünen yüzeylerinin zamana bağlı yüzey alanları (g.ş: geometrik şekil, e.m: etken madde p.o.: polimer öreni, d.m: dolgu maddesi)

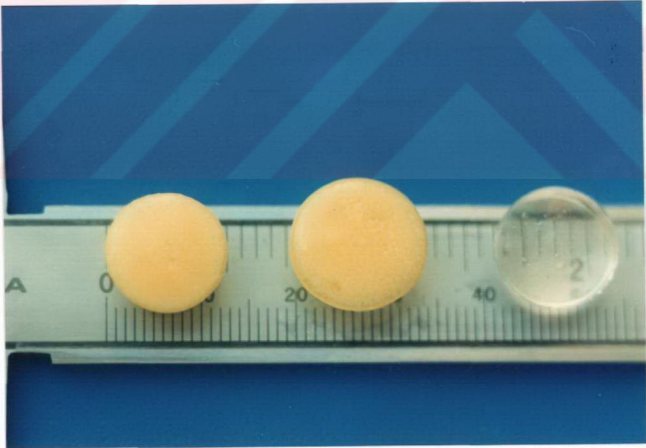
	Üçgen 1:1 %40 cm ²	Silindir 1:1 %40 cm ²	Elipsoid 1:1 %40 cm ²
Başlangıçta	1.251	1.327	2.637
2 saat sonra	0.974	1.327	2.119
4 saat sonra	0.589	1.130	1.806
6 saat sonra	0.391	0.785	1.517
8 saat sonra	0.227	0.636	0.705



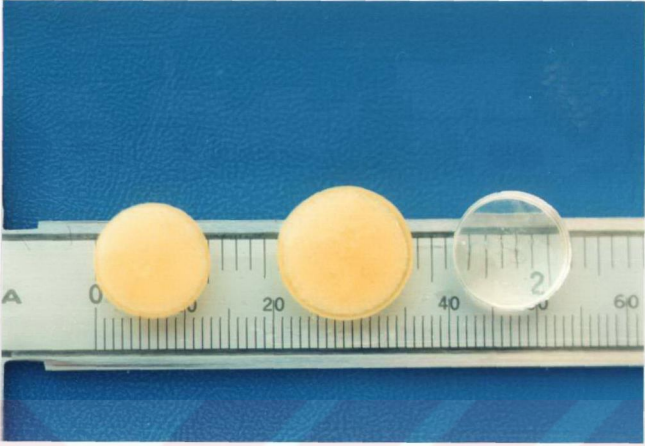
Fotoğraf 1: Yarı katı jelatin matriks tabletlerin hazırlandığı tablet kalıbı



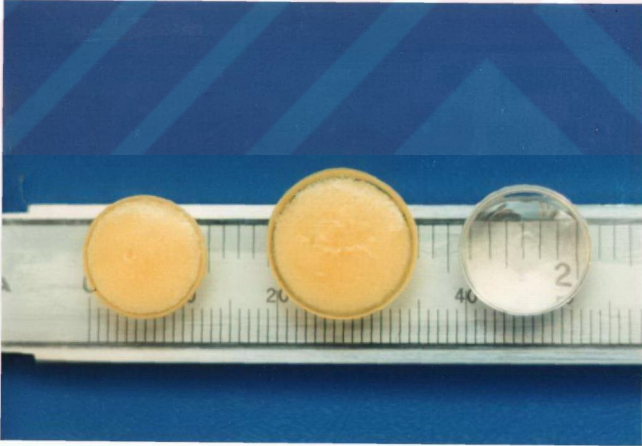
Fotoğraf 2: Ntf ve PrBr içeren yarı katı matiks tabletler



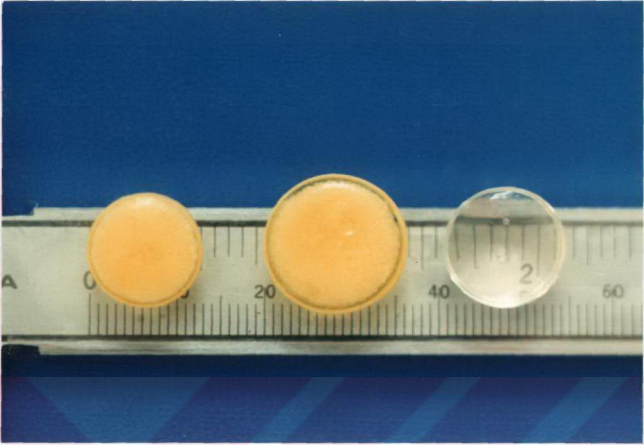
Fotoğraf 3: Salım hızı kontrolü sırasında, 2. saat sonunda ortamdan alınmış, Ntf 20 dakika, Ntf 2 dakika ve PrBr 20 dakika sertleştirilmiş yarı katı matiks tabletler



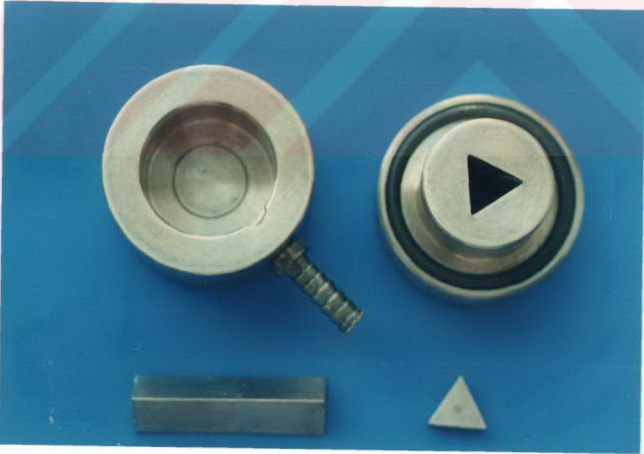
Fotoğraf 4: Salım hızı kontrolü sırasında, 4. saat sonunda ortamdaki alınmış, Ntf 20 dakika, Ntf 2 dakika ve PrBr 20 dakika sertleştirilmiş yarı katı matris tabletler



Fotoğraf 5: Salım hızı kontrolü sırasında, 6. saat sonunda ortamdaki alınmış, Ntf 20 dakika, Ntf 2 dakika ve PrBr 20 dakika sertleştirilmiş yarı katı matris tabletler



Fotoğraf 6: Salım hızı kontrolü sırasında, 8. saat sonunda ortamdan alınmış, Ntf 20 dakika, Ntf 2 dakika ve PrBr 20 dakika sertleştirilmiş yarı katı matriks tabletler



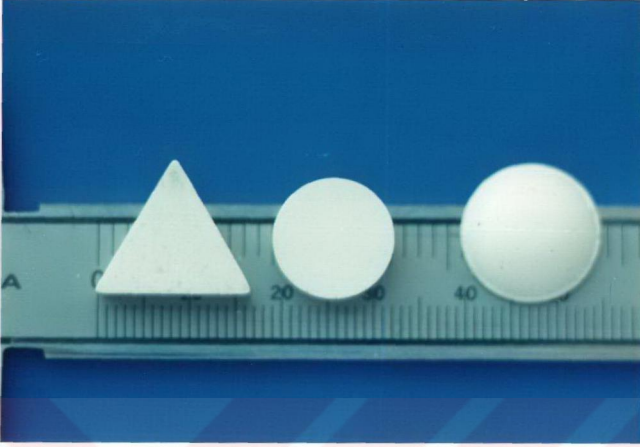
Fotoğraf 7: Farklı geometrik şekilli tablet kalıplarından, üçgen geometrik şekilli tablet kalıbı



Fotoğraf 8: Farklı geometrik şekilli tablet kalıplarından, silindir geometrik şekilli tablet kalıbı



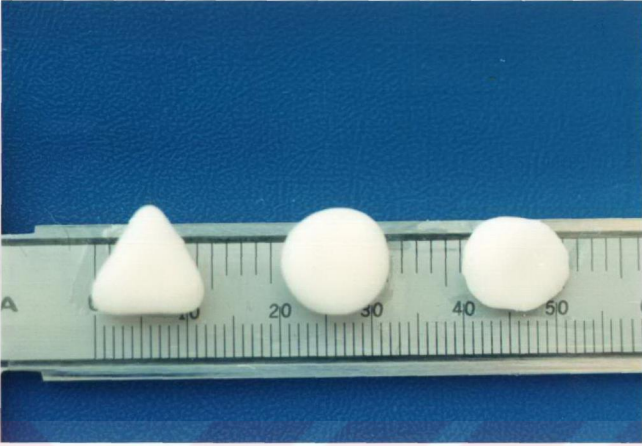
Fotoğraf 9: Farklı geometrik şekilli tablet kalıplarından, elipsoid geometrik şekilli tablet kalıbı



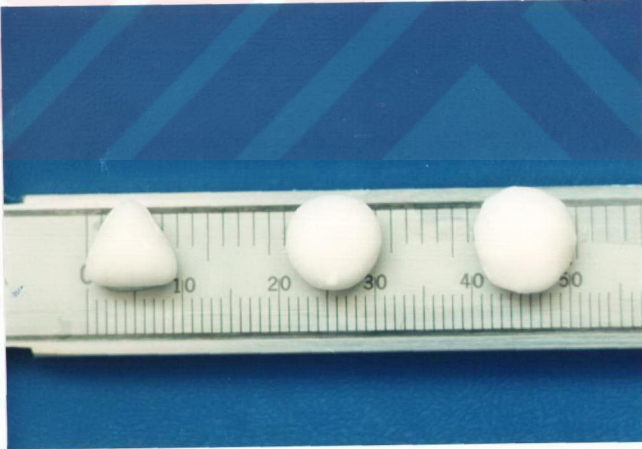
Fotoğraf 10: Teofilin içeren üçgen silindirik ve elipsoid (1:1 %40) hidrojel matris tabletler



Fotoğraf 11: Salım hızı kontrolü sırasında, 2. saat sonunda ortamdan alınmış, üçgen, silindirik ve elipsoid (1:1%40) matris tabletler



Fotoğraf 12: Salım hızı kontrolü sırasında, 4. saat sonunda ortamdan alınmış, üçgen, silindirik ve elipsoidal (1:1%40) matris tabletler



Fotoğraf 13: Salım hızı kontrolü sırasında, 6. saat sonunda ortamdan alınmış, üçgen, silindirik ve elipsoidal (1:1%40) matris tabletler



Fotoğraf 14: Salım hızı kontrolü sırasında, 8. saat sonunda ortamdan alınmış, üçgen, silindirik ve elipsoidal (1:1%40) matris tabletler

IV. TARTIŞMA SONUÇ

Bu bölümde kullanılan etken maddeler, yardımcı maddeler, hazırlanan hidrojel matriks tabletler ve ticari preparatlar (The-Dur® ve Teokap SR®) üzerinde yapılan kalite kontrol ve in vitro çalışmalarının bulguları irdelenip tartışılacak, istatistiksel değerlendirmeler yorumlanacaktır. Tartışılan konunun daha kolay anlaşılabilmesi için bulgular kısmında verilen sıralama izlenerek, bulgular irdelenecektir.

Çalışmaya başlarken amacımız, çalışmanın genel planındada belirtildiği gibi, farklı geometrik şekle sahip matriks tabletlerin klasik silindir şekilli tabletlere göre salım hızlarını karşılaştırarak, geometrik şeklin maddenin salım hızına nasıl etkideğini istatistiksel olarak ortaya koymaktı. Bu amaç için silindir şeklindeki klasik tablet şekli ile literatürde olmayan üçgen (üçgen prizma), elipsoid (küre kapağı) şeklindeki üç farklı geometriye sahip tablet formülasyonları hazırlamayı düşündük. Bu aşamadan sonra ilk olarak polimer seçimine gidildi. Hedef formülasyonları oluşturmak için, ucuz ve kullanımı yaygın, doğal bir polimer olan jelatin ve yarı sentetik bir polimer olan hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) seçildi.

Önce kullanılan maddelerin saf olup olmadığından emin olmak için, çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bunlar arasında UV ve IR spektrumları, erime derecesi tayinleri ve ince tabaka kromatografisi bulunmaktadır. Bulunan değerlerin literatürlerde verilen değerlere uygunluk gösterdiği ortaya konmuştur (80,81,204,220).

Çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda (51,52,97,153,228, 260, 261) bir tabletin çözünürlüğüne ve dolayısıyla gastrointestinal kanaldan absorpsiyonuna, etken madde ve kullanılan diğer yardımcı maddelerin partikül büyüklüklerinin etkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmada kullanılan etken maddelerin ve polimerlerin partikül büyüklüğü dağılım çalışmaları yapılmıştır. Partikül büyüklüğü dağılımı çalışması ile kullanılan etken maddelerin ve polimerlerin partikül büyüklüklerinin dağılımları tespit edilmiştir. Partikül büyüklüğü dağılım tayini sonucu, ortalama partikül büyüklüğü Ntf için 78µm, PrBr için 94µm, teofilin için 87µm, jelatin A için 140µm, jelatin B için 165µm olarak, HPMC E₅ için 75µm, E₅₀ için 85µm, E₄₅₀₀ için 100µm olarak bulunmuştur. Jelatin A ve B' nin partikül büyüklüğü çalışması sadece kullanılan maddelerin fiziksel özelliğinin ortaya konması açısından önem taşımaktadır. Çünkü jelatin polimerini kullanarak tabletlerin hazırlanması polimerin ısı ile eritilmesi şeklinde olduğundan tablettten etken maddenin salımı gerek polimerin fiziksel özelliği gerekse hazırlanış şekli nedeniyle difüzyonla olmaktadır, dolayısıyla polimerin tanecik büyüklüğü etken maddenin salımına doğrudan etki göstermemektedir.

HPMC E₅, E₅₀ ve E₄₅₀₀ polimerinin yapılan partikül büyüklüğü analizinde, en küçük partikül büyüklüğüne E₅'in daha sonra sırası ile E₅₀ ve E₄₅₀₀'ün sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, beklendiği gibi polimerin yapısı büyüdükçe partikül büyüklüğünün arttığını gösterdi. Üç değişik HPMC polimerinin sahip oldukları farklı partikül büyüklüklerinin daha sonraki salım hızı kontrolü çalışmalarında, etken maddenin salım hızını etkileneceğini düşünüldü.

Hazırlanan değişik geometrik şekilli matriks tabletlerde salım hızı bulgularının tekrarlanabilirliğini arttırmak için direkt basım yöntemi seçilmiştir. Bu nedenle kullanılan etken maddelerin ve polimerlerin akışkanlığının tablet basılırken bir sorun olup olmayacağı yanında kullanılan maddeleri bir standarda bağlamak açısından küme dansitesi, akışkanlık tayini ve sıkışabilirlik çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucu elde edilen veriler, farklı geometrik şekilli matriks tabletlerin hazırlanmasında kullanılan direkt basım yöntemi esnasında, herhangi bir teknolojik sorunla karşılaşmayacağını göstermiştir.

Akışkanlık hızı tayinin sonunda yarı katı hidrojel matriks tabletlerde model madde olarak kullanılan Ntf' nin orta ve PrBr' ün kötü akışkan özellik gösterdiği, değişik geometrihidrojel matriks tabletlerde model madde olarak kullanılan teofilinin ise iyi akışkan özellik gösterdiği tespit edilmiştir. Jelatin A ve B ile HPMC E₅₀ polimerlerinin iyi akışkanlığa sahip olduğu, HPMC E₄₅₀₀ ile E₅' in orta akışkanlığa sahip olduğu tespit edildi. Sıkışabilirlik çalışmalarında en fazla sıkışabilirlik oranları HPMC E₄₅₀₀ ile E₅' de görülmektedir.

Polimer viskozitesinin salım hızı kontrolü çalışmalarında etkili olduğu ve viskozitenin artmasıyla salım hızının azaldığı çeşitli literatürlerde bildirilmiştir (69,70,94-96,98). Bu bakımdan kullanılan polimerlerde viskozite tayinleri yapılmıştır. Jelatin A ve B' nin %2 lik çözeltisinin 37°C' de viskozitesi sırasıyla 2-4 ve 3-6 cps olarak bulunmuştur. Bu değerler literatürde (82) verilen değerlerle uyum içindedir. Yarı katı hidrojel matriks tabletlerin hazırlanmasında karışım halde kullanılan jelatin A ve B düşük viskoziteye sahiptir. Yine HPMC E₅, E₅₀, E₄₅₀₀' nin % 2 lik çözeltisinin 37°C' de viskoziteleri sırasıyla 2-4, 30-40, 3600-3900 cps olarak bulunmuştur. Bu değerler yine literatürde (82) verilen değerlerle uyum içindedir. HPMC' un E₅, E₅₀, E₄₅₀₀ olmak üzere üç değişik viskoziteye sahip polimerlerinin değişik geometrik şekilli matriks tabletlerinin hazırlanmasında kullanılmasıyla bu tabletlerden elde edilen salım hızlarının viskoziteye bağlı olarak değişiklikler göstereceği düşünüldü.

Yarı katı hidrojel matriks tabletlerde, model madde seçimi için maddelerin çözünürlüğü esas alındı. Bu amaçla az çözünür madde olarak Ntf, çok çözünür madde olarak PrBr seçilmiştir. HPMC tabletlerde model madde olarak teofilin seçilmesine karar verilmiştir. Çünkü bu etken maddeye ait literatürde (33) belirtilmiş zamana karşılık gelen % salım kriterleri bulunmaktadır. Hidrojel matriks tabletlerin

hazırlanmasında model madde olarak seçilen etken maddelerin in vitro salım çalışmalarını yapabilmek için, etken maddelerin kalibrasyon eğrileri çizilmiştir. Kalibrasyon eğrilerinin çiziminde matriks tabletlerden salım hızı kontrollerinin yapılacağı çözünürlük ortamları, Ntf için pH 7.2 fosfat tamponu, PrBr için pH 4.5 asetat tamponu, teofilin için distile su, YMS ve YBS kullanıldı. Çizilen kalibrasyon eğrilerine ait denklemlerin etken madde miktar tayinlerinde güvenle kullanılabilceği ($r^2=0.999$) ve çizilen kalibrasyon eğrilerinin tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğu görülmüştür ($P>0.05$). Yapılan uyum testi sonucu kalibrasyon eğrilerinin oluşturulmasında kullanılan tüm verilerde uyum yetmezliği bulunmamıştır.

Jelatinle hazırlanan yarı katı matriks tabletlerde zamanın bir fonksiyonu olarak % kümülatif salınan etken madde profilleri (Şekil 14-17) incelendiğinde, formaldehit ile sertleştirme süresi arttığında % kümülatif salınan etken madde miktarında azalma olduğu görülmüştür (Bu bulgu k hız sabitleri ile desteklenmektedir). Bu tabletlerle yapılan salım hızı çalışmaları, Ntf için pH 7.2 fosfat tamponunda döner sepet ve döner şişe yöntemleri arasında jelatin yüzdesi ve sertleştirme süresi açısından belirgin bir farklılık görülmemesine rağmen, istatistiksel olarak bu durumu ortaya koymak için yapılan varyans analizi testlerinde jelatin yüzdesi, sertleştirme zamanı ve salım hızı kontrol yöntemi arasındaki fark $p<0.001$ olarak bulunmuştur. %20 jelatin içeren 2 dakika ve 20 dakika sertleştirilmiş yarı katı matriks tabletlerde 12 saatlik salım süresi sonunda etken madde salımının sırasıyla %35 ve %55 olduğu gözlenmiştir. Gözlenen bu değerler 12 saatlik in vivo bir salım profili sağlayamayacağı için in vitro olarak istenen salım profilini göstermemiştir.

Jelatinle hazırlanan yarı katı matriks tabletlerde ortaya çıkan tek problem sadece salım profili yetersizliği değil, aynı zamanda zamana bağlı olarak hazırlanan yarı katı matriks tabletlerin su içeriğini kaybederek tablet şekillerini koruyamamalarıdır. Bu şekil kaybı tezimizde yapmak istediğimiz geometrik şeklin salım hızı üzerine etkisini araştırma olanağı tanımayacağı için ve dolayısıyla yarı katı jelatin matriks tabletlerden iyi bir salım profili elde edemediğinden çalışmada bu tablet tipi ve polimeri tercih edilmemiştir. Yine PrBr kullanılarak hazırlanmış yarı katı matriks tabletler ile pH 4.5 asetat tamponunda döner palet ve döner şişe yöntemleri kullanılarak yapılan salım hızı çalışmalarında, %20 jelatin içeren ve 10 ile 20 dakika formaldehit ile sertleştirilmiş tabletlerde salım 10 saate kadar uzatılmış (%93.72 ve %93.9) olmasına rağmen yine zaman içerisinde su kaybının önüne geçilemediğinden, tabletlerin geometrik şeklini korunamadığından çalışmanın bundan sonraki kısımlarında bu tablet tipi ve polimere yer verilmemiştir.

Parab ve arkadaşları (33) yaptıkları bir çalışmada hazırladıkları 12 saatlik uzatılmış etkili teofilin matriks tabletlerin salım mekanizmasını açıklamak için aşağıdaki % salımların elde edilmesi gerektiğini ve % salımın 2 saatte, %25-40; 4 saatte, %40-

60; 8 saatte %70-90 olması gerektiğini vurgulamıştır. Yine USP XXIII (247) teofinin zamana yayılmış salım yapan kapsülleri için benzeri kriterler verilmiştir. Gerçek sürekli etkili preparatlar pratik olarak gerçekleştirilmesi zor dahi olsa, etken maddeyi sıfıncı derece kinetikle salan sistemlerdir. Böyle bir sistemde birim zamanda açığa çıkan etken madde miktarı sabittir ve sürekli etkili preparatı hazırlanacak maddenin eliminasyon hızına eşit bir hızla etken maddeyi serbest bırakırlar (199). Hazırlanan hidrojel matriks tabletlerde model madde olarak seçilen teofilin için, etken maddeyi sıfıncı dereceden bir kinetikle veren doz tasarımı uygulanmıştır. Eşitlik 46 kullanılarak ilacın vucutta bulunması gereken total miktar 354 mg olarak ve sıfıncı dereceden salım hızı eşitlik 47 yardımıyla, 34.7 mg/saat olarak hesaplanmıştır. Buna göre hazırlanan hidrojel teofilin matriks tabletlerde, 12 saatlik bir salım için, 8 saatlik in vitro bir hedef profil çizildi. Amacımız farklı viskoziteye sahip polimerler ve değişik geometrik şekiller yardımıyla hazırlanan hidrojel matriks tabletlerde bu hedef profile ulaşmaktır. Yapılan literatür taramaları sonucu matriks tabletlerden, etken maddenin salımına, etken maddenin partikül büyüklüğü, hazırlanan granülenin partikül büyüklüğü, etken madde polimer oranı dağıtıcı cinsi ve yüzdeleri, tablet basılırken uygulanan baskı miktarının etken olduğu şeklinde çalışmalarda rastlandı (75,76,97,98,162,180,182). Yukarıda bahsedilen değişkenlerin yanı sıra tablet şeklinde etken madde salım hızına etki ettiği bilinmektedir. Kullanılan geometrik şekiller arasında yonca yaprağı, haç, kare, küre, yarım küre, bikonveks, koni, silindir ve silindirin tek yüzeyi vardır (162,183-195). Bu çalışmamızda literatürlerde belirtilmeyen geometrik şekillerden, üçgen (üçgen prizma), elipsoid (küre kapağı) ve klasik silindir şekilli tabletlerin sahip oldukları geometrinin salım hızı üzerine etkisi araştırılmıştır. İlk olarak, kullanılan HPMC tipinin sahip olduğu viskozitenin hedef profile ulaşmada ne derece başarılı olduğu araştırılmıştır. HPMC E₅₀ tipinin üçgen-silindir-elipsoid şekle sahip matriks tabletler için hedef profile en uygun salımı verdiği ve en az 8 saatlik bir salım süresi sağladığı tespit edilmiştir (Şekil 18). Değişik geometri matriks tabletlerde HPMC E₄₅₀₀ polimeri kullanıldığı zaman (Şekil 18), tabletin dissolüsyon ortamıyla temasta polimer daha şişmeden dağıldığı için iyi bir uzatılmış etki sağlanamamıştır. Mitchell ve arkadaşları (94) değişik HPMC tipleri kullanarak yaptıkları çalışmada iyi bir uzatılmış etki için tablet etrafında jel tabakasının oluşmasında ilk 5 dakikanın önemini açıkça göstermişlerdir. Bu nedenle HPMC E₄₅₀₀ tabletlerde bu jel tabakası hemen oluşmadığı için tabletler iki dakika içinde dağılmışlardır. HPMC E₅ kullanılarak hazırlanan Matriks tabletlerden salım profili incelendiğinde (Şekil 18) iyi bir uzatılmış etki elde edilemediği görülmüştür. (etken maddenin salımını ancak 4 saat uzatabilmiştir). Buna E₅ polimer tipinin sahip olduğu düşük viskozite nedeniyle, etken maddenin kolaylıkla salımına mani olacak bir jel bariyeri oluşturamamasının sebep olduğunu düşünmektedir.

Bundan sonraki aşamada E₅₀ tipi polimer kullanılarak, iki farklı etken madde-polimer oranı ve üç farklı yüzde de dolgu maddesi içeren, üç değişik geometriye sahip hidrojel matriks tabletler hazırlanmıştır. Bu tabletlerin salım profilleri distile su için döner sepet ve döner palet yöntemi kullanılarak (Şekil 19-24) çizilmiş, ayrıca Parab ve arkadaşlarının verdiği salım profillerine olan uyumları t dağılım testi kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak hem etken maddenin hedef profiline benzer salım göstermesi, hem de uygulanan t testi sonucu, 1:1,%40 (ilaç- polimer, dolgu maddesi) olarak formüle edilmiş üçgen geometrik şekilli matriks tablet, her iki dissolüsyon yöntemi için de, istenilen kriterleri sağladığından ideal formülasyon olarak kabul edildi (P>0.05).

Yarı değiştirme metodu ile elde edilen pH değişiklikleri (104,105) mide-bağırsak kanalındaki fizyolojik pH'yı taklit ettiğinden, ideal formülasyon olarak kabul edilen üçgen şekilli 1:1 %40 formülasyonlu hidrojel matriks tablet ve yine aynı orandaki klasik silindir şekilli tablet yarı değiştirme yöntemiyle salım hızı kontrolüne tabi tutulmuştur (Şekil 25-26). Distile su ile yapılan salım hızı çalışmalarında, geometrik şekiller arasındaki fark belirgin bir şekilde görülmesine rağmen, yarı değiştirme metodunda bu farklılığın azaldığı görülmektedir. Bunun nedeninin, her saat başı ortamın yarısının alınıp, yerine aynı miktarda taze YBS'nin ilave edilmiş olması, bu nedenle de ortamdaki etken madde miktarının seyrelmesidir. Ayrıca ortama taze ilave edilen YBS'si çözünürlük ortamında sıvının hareketini arttırmakta ve böylece tabletlerin bu etki ile salımları hızlanmaktadır. Yukarıda bahsedilen nedenlerle, iki tablet arasındaki salım hızı farkının azaldığı düşünülmektedir.

Çalışmanın bundan sonraki aşamasında üçgen ve klasik silindir şekilli tablet ile, teofilinin piyasada bulunan uzun etkili kapsül ve tabletlerine ait salım profilleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada, USP XXIII tarafından önerilen çözünme ortamı olarak, ilk saat YMS, geriye kalan zaman bölümünde ise pH 6 fosfat tamponu kullanılmış ve bu ortamlardaki % salım oranları dikkate alınmıştır. Böylelikle hem uzun etkili ticari preparatların hem de hazırlanan geometrik şekilli matriks tabletlerin (1:1, %40) USP normlarına uygun olup olmadığı kontrol edilmiştir (Şekil 27). Bunun sonucu ticari uzun etkili kapsülün salımı USP XXIII tarafından önerilen kriterlerden çok hızlı, hazırlanan silindir tablet ile ticari uzun etkili tabletin salımı ise normlardan daha yavaş olduğu tespit edilmiştir (Tablo 32). Üçgen tabletin salım profiline USP XXIII normları içinde kaldığı görülmüştür (Tablo 32). Böylece üçgen tabletin in vitro sonuçları göz önüne alındığında, tedavide kullanılmak üzere rahatlıkla önerilebileceğini düşünülmektedir.

Hazırlanan yarı katı Ntf ve PrBr matriks tabletlerin fiziksel kontrollerini, sertleştirme işlemine tabi tutmadığımız tabletler üzerinde yaptık. Bu tabletler elastik oldukları için sertlik kontrolü yapılamadı. Jelatin ve HPMC ile hazırlanan hidrojel

matriks tabletlerde ve uzun etkili ticari tablette çap ölçümleri arasında farklılık bulunmamıştır. Kalınlık bulgularına ait varyasyon katsayıları küçük olup (Tablo33-36), bu değer tablete uygulanan basıncın sabit olduğunu kanıtlamaktadır. Ağırlık sapmalarına ait varyasyon katsayıları, hazırlanan tüm formülasyonlar ve ticari preparatlar için %1' in altında olup, deney bulguları farmakope normlarındadır (Tablo33-36). Hazırlanan formülasyonlarda yapılan etken madde içeriği kontrolüne ait bulguları da farmakope normlarına uygun olduğu bulunmuştur (Tablo 33-35).

İçerik homojenliği testi etken maddenin matriks içerisinde homojen bir şekilde dağıldığını göstermek için yapılmıştır. Böylece salım profilindeki anormal alçalmalar ve yükselmeler engelenmiş olmaktadır. Yapılan kontroller sonucunda formülasyonlardaki etken madde içeriklerinin homojen bir şekilde dağılım gösterdiği (Tablo 37), bu bulgunun da formülasyonlar hazırlanırken karıştırmanın tam olarak yapıldığı şeklinde yorumlanmıştır.

Termal analiz çalışmalarında, HPMC, teofilin ve dibazik kalsiyum fosfatın erime dereceleri ve erime derecesi için gerekli olan endoterm değerleri tespit edilmiştir. Formülasyonlarda %1 oranında kaydırıcı olarak kullandığımız magnezyum stearat DSC eğrilerinde %5 konsantrasyonun altında olduğu için (hassasiyet sınırının altı) net olarak görülmemektedir. Bu nedenle erime derecesi ve endoterm değerleri tablolarda verilememiştir (Tablo 38,39). Verilen erime derecesi ve endoterm değerlerine göre termogramlar incelendiğinde etken madde ile kullanılan matriks maddeleri arasında herhangi bir etkileşme olmadığı görülmüş (Şekil 28-35) ve maddelerin kristal yapısını bozmadan endoterm değerlerinin artan madde miktarına bağlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak seçilen yardımcı maddelerin teofilin tablet için uygun bir polimer ve dolgu maddesi olduğu söylenebilir.

HPMC ile hazırlanan hidrojel matriks tabletlerde yüzey alanı, hacim ve dansite çalışmaları yapılmıştır. Aynı oranda polimer ve dolgu maddesi içeren geometrik şekiller karşılaştırıldığında alanlar arasındaki farkın tabletlerin hacim ve dansiteleri arasındaki farka göre az olduğu, buna karşın tabletlerin hacim ve dansiteleri arasında oldukça büyük farklılıklar bulunduğu görülmektedir (Tablo 40). Bunun sonucunda geometrik şekillerden elde edilen salım bulgularının bu geometrik şeklin farklı yüzey alanına sahip olmasından çok farklı geometrik şekillere sahip olması nedeniyle olduğu tespit edilmiştir. Çünkü geometrik şekillerin hacimleri dolayısıyla dansiteleri birbirinden çok farklıdır.

Yapılan salım hızı çalışmalarından elde edilen bulguların tümüne, ilk kez Bamba ve arkadaşları (258,259) tarafından uygulanan uyum analiz yöntemi kullanılarak, in vitro salım hızı kinetiği ve mekanizmasının analizi yapılmıştır. Araştırmacılar bir sistemden ilacın salım hızını saptıyabilmek için "suyun penetrasyonu", "jelasyon hızı", "jelden ilacın difüzyon hızı", "Higuchi por penetrasyonu" mekanizmalarını

önermişlerdir. Yukarıda söz edilen her bir mekanizma için verilmiş olan eşitlikler (Eşitlik 62-65), geliştirilen dozaj şekillerinin ve ticari preparatların, salım hızı bulgularına tatbik edilmiştir. En küçük kareler yöntemi kullanılarak, determinasyon katsayıları ve artık kareler toplamının serbestlik derecesine oranı hesaplanmış ve hazırlanan hidrojel matriks tabletlerin Higuchi kinetiğine uyum sağladığı tespit edilmiştir (Tablo 41-43). Analizde elde edilen determinasyon katsayıları karşılaştırılmış ve determinasyon katsayılarının birbirine çok yakın olduğu durumlarda salım mekanizmasının kesin olarak saptanabilmesi için, artık kareler toplamının serbestlik derecesine bölünmesiyle elde edilen düşük değerlere bağlı olarak kinetik model seçilmiştir.

Higuchi (160) tarafından geliştirilen, Higuchi yasası: birim yüzeyden, birim zamanda salınan etken madde miktarının, zamanın karekökü ile doğru orantılı olduğunu tanımlar ve $100 - W = K_d \sqrt{t}$ (Eşitlik 64) eşitliği ile formüle edilir.

Hazırlanan tabletlerin Higuchi eşitliğine uygun salım göstermesi, salımın zamanın kareköküne karşı, sabit hızla gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. Salım bulguları Eşitlik 64 kullanılarak grafiğe geçirildiğinde lineerlikten sapmanın HPMC E₅₀ tabletlerde 7. saatten sonra meydana geldiği gözlenmiştir (şekil 40-42). Hidroksipropilmetilselüloz içeren hidrofil matriks tipi tabletlerde, Higuchi eğrisinden gözlenen pozitif sapmalar, salım hızını kontrol eden jel tabakasının bir süre sonra aşınmasından kaynaklanmaktadır. Jel tabakasından aşınarak çözeltiye geçen jel fraksiyonu içindeki etken madde daha çabuk salınmaktadır. Bu nedenle jel tabakasından difüzyonla salınan etken madde miktarı beklenenden daha fazla olmaktadır. Pozitif sapma ile ilgili açıklamalar Lapidus ve Lordi tarafından (75,76) yapılmıştır. Buna ilave olarak, tablet basımı esnasında küçük partiküllerin yüzeyinde, adsorbe olan havanın (262) ve tabletin geometrik şeklinin (185-188) Higuchi eğrisinden sapmaya neden olacağı bildirilmiştir. Özetlemek gerekirse, hidrofilik matriks tabletlerin Higuchi yasasından sapması, tablet yüzeyinde oluşan jel tabakasının aşınmasından ve partikül yüzeyinde adsorbe olan havanın basım sırasında tabletin içinde tutulmasından ve tabletin geometrik şeklinden kaynaklandığını düşünülmektedir.

Hidrojel matriks tabletlerin salım analizinde kullanılan kinetik modeller ticari preparatlar için de kullanılmış, bu preparatların salım profilini en iyi tanımlayan modeller uzun etkili tablet için Hixson-Crowell ($r^2 = 0.963$), uzun etkili kapsüller için ise sıfırıncı derece salım kinetiğidir ($r^2 = 0.982$).

Çalışmanın daha sonraki aşamasında Higuchi yasasından elde ettiğimiz k hız sabitlerini (Tablo 44-46) kullanmak suretiyle varyans analizleri yapılmıştır (Tablo 47-51). Varyans analizi tablolarından açıkça görülebileceği gibi her bir bağımsız değişkenin örneğin yarı katı hidrojel tabletlerde; jelatin yüzdesi, sertleştirme zamanı ve çözünürlük yönteminin, HPMC kullanılarak hazırlanan tabletlerde; geometrik şekil,

polimer oranı, polimer viskozitesi, dolgu maddesi yüzdesi ve çözünürlük yönteminin diğer değişkenler üzerinde anlamlı etkileri olduğu görülmektedir ($P < 0.001$).

Higuchi hız sabitleri üzerinde yapılan incelemeler sonucunda formaldehit ile muamele edilmemiş jelatin tabletlerde k hız sabitinin oldukça yüksek olduğu, formaldehit ile muamele edilmiş tabletlerde ise formaldehit oranına bağlı olarak azaldığı görülmüştür. HPMC'un viskozitesine göre hız sabitleri E_{4500} ve E_5 tipinde sırasıyla çok hızlı ($58.819 \text{ 1}/\sqrt{\text{dakika}}$) ve hızlı ($12.099 \text{ 1}/\sqrt{\text{dakika}}$) olarak nitelenebilecek şekilde gerçekleşmiştir. En yavaş ilaç salımı E_{50} tipinde tespit edilmiştir. Ayrıca polimer oranı arttıkça hız sabitinin düştüğü tespit edilmiştir (Tablo 46). Bunun, polimer oranını artmasına bağlı olarak oluşacak jel bariyerinin artmasıyla açıklanabileceğini düşünülmektedir. HPMC E_{50} polimer tipi kullanılarak hazırlanan formülasyonlarda dolgu maddesi (dibazik kalsiyum fosfat) oranının artmasıyla k hız sabitinin azaldığı görülmektedir. Çözünürlüğü az olan etken maddelerin bulunduğu formülasyonlarda dibazik kalsiyumfosfat oranı arttığında etken madde salımı azalmaktadır (51). HPMC E_{50} kullanılarak hazırlanan matriks tabletlerde bu azalmanın nedeni, kullanılan dolgu maddesinin çözünür olmaması ile etken maddenin jel tabakadan difüzyonu ve polimerin erozyonunun azalmasıyla olduğu düşünülmektedir.

İdeal formülasyonun belirlenmesi için, yukarıda belirtilen yöntemlere ilaveten, lit 33 de Teofilin için belirtilmiş olan % salım kriterleri kullanılarak hesaplanan minimum ve maksimum Higuchi hız sabitleri ($4.145 - 4.572 \text{ 1}/\sqrt{\text{dakika}}$) ile tablo 46 da verilen hız sabitleri, karşılaştırılmıştır. Bu hız sabitlerine en yakın olarak bulunan hız sabitleri, döner palet ve sepet yöntemleri için, üçgen geometrik şekilli 1:1, % 40 (ilaç-polimer,dolgu maddesi) formülasyonlu ($4.583-4.697 \text{ 1}/\sqrt{\text{dakika}}$) matriks tabletlerdir. Bu değerler ile en ideal hız sabitine sahip geometrik şeklin, üçgen şekil olduğu bir kere daha gösterilmiştir.

Bilindiği gibi, etken maddenin salımının Fick yasasından sapma gösterip göstermediğini araştırmak için $M_t/M_\infty = k.t^n$ eşitliği kullanılarak "n" değeri hesaplanmaktadır (159). Buna göre n değerinin 0.5 olduğu durumlarda Fick I difüzyonu, n değerinin $0.5 \leq n \leq 1$ arasında olduğu durumlarda kural dışı Fick difüzyonu, n değerinin $n=1$ olduğu durumlarda Case II transportu, n değerinin $n>1$ olduğun durumlarda ise süper Case II transportu gerçekleşmektedir (164). Salım mekanizmasını belirleyici bir sabite olan "n" değeri HPMC E_{50} ile hazırlanan tabletlerde yaklaşık olarak 0.750-0.908 olarak bulunmuştur (Tablo 52), bu aralıkta salım hızının sıfırcı derece kinetiğe yaklaştığı görülmektedir. Bu değerler literatür değerleri ile uyum içindedir (162). Üçgen 1:0.5, %40, elipsoid 1:0.5, %0 ve elipsoid 1:0.5, %20 formülasyonlu tabletlerde "n" değeri yaklaşık 0.510-0.566 arasında olduğu görülmektedir. Buna göre etken maddenin salımı Fick difüzyon yasasına göre olmaktadır. Peppas'ında (159) belirttiği gibi elipsoid 1:05, %40 formülasyon için "n"

değeri 0.5' ten küçük olduğundan, deney bulgularının $M_t/M_\infty = kt^n$ eşitliğine göre irdelenmesinin uygun olmayacağı görüşüne varılmıştır. Uzun etkili ticari tabletlerde "n" değeri 0.638 olarak ve uzun etkili ticari kapsüllerinde "n" değeri 1.232 olarak hesaplanmıştır.

Zamanın kareköküne karşı, değişken olarak % salım değerleri, geometrik şekil, etken madde-polimer oranı ve tabletin yüzey alanları kullanılarak çoklu regresyon denklemi oluşturulmuştur. Bu denkleme göre grafik kullanmadan her üç şekil için değişkenler Eşitlik 66' da yerine yerleştirilerek ortamdaki etken madde miktarı teorik olarak bulunmaktadır. Eşitlik 66 da verdiğimiz regresyon denkleminde zamanın etkisini sabitleştirmek ve şekil faktörünün etkisini daha fazla belirginleştirmek için yapılacak kovaryans analizinde, Eşitlik 64 ile hesaplanan t_{50} değerleri kullanılmıştır. HPMC E50 ile hazırlanan hidrojel matriks tabletlerin t_{50} değerleri ile yüzey alanı dikkate alınarak yapılan kovaryans analizi sonucu, geometrik şeklin salım hızına etkisi, açıkça görülmektedir ($p < 0.001$) (Tablo 54).

Geometrik şekilli tabletlerin basılması için, paslanmaz çelikten (916 kalite) yapılmış tablet kalıpları (üst zimba, geometrik şekilli mühre, mührenin oturduğu kalıp ve tozun akmasına engel olan özel parça) kullanılmıştır. Tabletler normal şartlarda 5 ton/cm² basınç altında basılmıştır. Tabletlerin sertlik kontrolünde bahsettiğimiz gibi, tabletler dış fiziksel etkilere dayanıklıdır. Yarı katı matriks tabletlerin hazırlanmasında 1.1 cm çapında bilister kalıplar ve taksimatlı şırınga kullanılmıştır. Tabletlerin çözünürlük ortamındaki evreleri incelemek için belirli zaman aralıklarında kumpas üzerine konularak fotoğrafları çekilmiş ve zaman içersindeki meydana gelen alan büyümeleri ve küçülmelerini tespit edebilmek için görünür yüzeylerin alanları hesaplanmıştır (Tablo 55-56).

Jelatinle hazırlanan Ntf tabletlerde çözünürlük ortamında yapılan incelemelerde 2 dakika sertleştirilen tabletlerin başlangıçta 11mm olan çapı, 2. saatte 15mm' ye çıkmıştır. 4. saatte çapta çok az bir artma görülmüş , 6. saatte çap 16 mm' ye çıkmıştır. Daha sonraki saatte şişme durmuş çap sabit kalmıştır. Görünen yüzey başlangıçta 0.90 cm² iken 8. saatin sonunda 2.011cm² olmuştur. Ntf jelatin tabletlerin 20 dakikalık sertleştirilmesi sonucu 2. saatte çap 11mm' den 13 mm' ye çıkmıştır. 4. saatten sonra çapın sabit kaldığı görülmektedir. Dolayısıyla formaldehit ile sertleştirme tabletin şişmesine engel olmaktadır. Bu yarı katı matriks tabletlerde görünen yüzey 0.950 cm² den 1.327 cm²'ye çıkmıştır. PrBr jelatin tabletlerde başlangıçta 11 mm olan çap, 2. ve 4. saatte 13 mm' ye, 6. ve 8. saatte 14 mm' ye çıkmıştır. Görünen yüzey 0.950 cm²' den 1.539 cm² ye yükselmiştir. Aynı süre ile sertleştirilmiş Ntf jelatin tabletler ile PrBr tabletler arasında şişme açısından belirgin bir fark görünmemekle birlikte ilaç salımları oldukça farklı bulunmuşlardır. Bunun nedenide PrBr' ün ortamda çözünürlüğünün fazla olmasıdır. Ayrıca bu tablette etken madde jelatinli ortamda çözüldüğü için,

tabletler saydam görünümlü ve çözünürlük ortamında şeklini korumaktadır. Salım süresi sonunda içindeki etken maddenin tamamını vermiştir. Bu yarı katı matriks tabletlerde etken madde jel tabakasından difüzyon yolu ile serbestleşmektedir. PrBr tabletlerin zaman içerisinde su kaybının önüne geçilebildiği takdirde piyasa preparatlarına güzel bir alternatif olabilecektir.

HPMC E₅₀ kullanılarak hazırlanan teofilin içeren (1:1,%40) matriks tabletlerin fotoğrafik incelenmesinde her 3 geometrik şeklin, zaman içerisinde geometrik şekillerini koruyarak küçüldüğü görülmektedir. Alderman ve arkadaşları (151) HPMC tabletlerden uzatılmış salımı tanımlamışlar ve suyla temas edildiğinde polimerin hidrasyonu ile oluşan jel tabakadan ilacın salımının iki mekanizmayla kontrol edildiğini tespit etmişlerdir. Suda çözünen ilaçlar jelatin tabakadan difüzyon ile ve jelatinin erozyonu ile salıverilmektedir. Halbuki zayıf çözünen (teofilin) ilaçların salımı jel tabakanın erozyonu ile olmaktadır. Üçgen tabletlerde başlangıçta tabletin kenar uzunluğu 17 mm iken, 2. saatte 15 mm'ye, 4. saatte 12 mm'ye, 6. saatte 9.5 mm'ye ve 8. saatte 8 mm'ye düştüğü gözlenmiştir. Üçgenin görünen yüzey alanı başlangıçta 1.251 cm² iken 8. saat sonunda 0.277 cm²'ye düştüğü görülmüştür. Silindirik tabletlerde ise başlangıçta 13mm olan çap, 2. saatte değişmemiş (ancak tabletin kenarlarında aşınma görünmüş), 4. saatte 12 mm, 6. saatte 10 mm ve 8. saatte 9 mm'ye indiği görülmüştür. Başlangıçta 1.327 cm² olan görünen yüzey alanı 8. saatin sonunda 0.636 cm²'ye düşmüştür. Elipsoid tablet de diğer ikisine benzer bir aşınma evresi geçirmektedir

Sonuç olarak HPMC E₅₀ kullanılarak hazırlanan, üçgen geometrik şekilli 1:1,%40 (ilaç-polimer,dolgu maddesi) formülasyonlu teofilin matriks tabletler üzerinde yapılan salım hızı ve kalite kontrol çalışmaları sonucu, piyasada kullanılan uzun etkili teofilin preparat şekillerine bir alternatif olarak gösterilebilir.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, farklı geometrik şekle sahip matris tabletlerin klasik silindir şekilli tabletlere göre salım hızlarını karşılaştırarak geometrik şeklin salım hızını nasıl etkilediğini istatistiksel olarak ortaya koymaktır.

Bu amaçla hazırlanan hidrojel matris tabletlerde, polimer olarak jelatin ve HPMC kullanıldı. Ntf ve PrBr içeren yarı katı jelatin tabletlerde salım hızı çalışmaları ve tabletin kalite kontrolü çalışmaları yapıldı. Üç farklı viskozitede (E₅, E₅₀ ve E₄₅₀₀) HPMC kullanılarak, iki farklı ilaç-polimer oranında (1:0.5 ve 1:1) ve üç farklı geometride (üçgen, silindir, elipsoid) hazırlanan teofilin hidrojel matris tabletlerde de salım hızı ve kalite kontrol çalışmaları yapıldı. Bu tabletlerin salım hızı bulguları etken madde için verilen hedef profile göre istatistiksel olarak yorumlandı.

İdeal olarak seçilen HPMC E₅₀ ile hazırlanan formülasyonlar, iki farklı ilaç-polimer oranında ve üç farklı yüzdede dolgu maddesi içeren üç farklı geometrik şekilde hazırlandı. Bu tabletlerde yapılan salım hızı çalışmaları sonucu, hazırladığımız tabletler arasında ideal geometrik şekil olarak seçilen üçgen şekilli tablet ve klasik silindir şekilli tablet ile teofilinin ticari uzun etkili preparatları USP XXIII' ün vermiş olduğu kriterlerle karşılaştırıldı.

Hazırlanan tüm tablet formülasyonları Higuchi eşitliğine göre yorumlandı. HPMC E₅₀ ile hazırlanan hidrojel tabletlerde salım mekanizmasını belirleyen "n" değeri saptandı.

SUMMARY

The aim of this study was to make it clear statistically, how the matrix tablets in various geometrical shapes affect the release rate of the geometrical shape, by comparing the release rates of the matrix tablets, that of the classical cylinder shaped tablets.

In the hydrogel matrix tablets which were prepared with this purpose, gelatine and HPMC have been used as polymers. The release rate of the tablets has been studied in semi-solid gelatine tablets which contain ntf and PrBr and quality control of the tablets has been made in the same tablets. The studies of release rate and quality control have been carried out also in the theophylline hydrogel matrix tablets which were prepared in three different geometrical shapes (triangle, cylinder, ellipsoid) and two different drug-polymer (1:0.5 and 1:1) rations. The findings of the release rates of these tablets have been interpreted statistically according to the target-profile given for the drug.

Formulations prepared with HPMC E₅₀ which was chosen as an ideal polymer, have been made ready in two different drug polymer rations and in three different geometrical shapes containing diluents in three different percentages. As a result of the studies of the release rates which were applied in these tablets, among the tablets we prepared, the triangular tablet chosen as an ideal geometrical shape and classical cylinder shaped tablet have been compared to the commercially prolonged-release forms of the theophylline in the norms determined by USP XXIII.

All tablet formulations prepared by us have been evaluated according to the Higuchi equation. The "n" value which gives the release mechanism in the hydrogel tablets prepared with HPMC E₅₀ has been determined

KAYNAKLAR

1. Banker, G.S., Rhodes, C.T., Modern Pharmaceutics, 2nd Ed., New York and Basel: Marcel Dekker, Inc., 1990.
2. Robinson, J.R., Lee, V.H.L., Controlled Drug Delivery, 2th Ed., New York and Basel : Marcel Dekker, Inc., 1987.
3. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.
4. Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B., Peppas, N.A., Kontrollu İlaç Serbestleştirilen Sistemler, İstanbul: Tekno Grafik & Ada Ofset Mat., 1989.
5. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. , Pennsylvania: Mack Printing Company. , 1990.
6. Tajana, A., "Pharmacokinetics of Modified Release Form", Europ. Bull. of Drug Res., 99, 1. Suppl, (1992), 199-104 .
7. Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 1, 3. baskı, Ankara: Ulucan Matbaası, 1984.
8. Robinson, J.R., Eriksen, S.P., " Theoretical formulation of sustained-release dosage forms ", J. Pharm. Sci. , 55, (1966), 1254-1263.
9. Lazarus, J., Cooper, J., "Oral prolonged action medicaments: Their pharmaceutical control and therapeutics aspects". J. Pharm. Pharmacol., 11, (1959), 257-290.
10. Kırılmaz, L., Karasulu, E., Tuğlular, I., "Denetimli Salım Yapan Sistemler", Sendrom, 7, (1995), 48-52.
11. Gibaldi, M., Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, 3rd Ed., Philadelphia: Lea and Febiger, Inc., 1984.
12. Ağabeyoğlu, İ., Denetimli salım dizgeleri mesleki geliştirme kursu, İlaç ve Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası Endüstriyel Kurslar Enstitüsü, İstanbul, 4-6 Mart 1992.
13. İzgü, E., Farmasötik Teknoloji, Vol: 1, 2, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi 1984.
14. Chien, Y.W., Novel Drug Delivery Systems, New York and Basel, Marcel Dekker, Inc., 1982.
15. Garcia, C.R., Siqueros, A., Benet, L. Z., "Oral controlled release preparations". Pharm. Acta Helv., 53, (1978), 99-109.
16. Lehman, K., "Programmed drug release from oral dosage forms", Pharma. Int., 3, (1971), 34-41.
17. Conrad, J. M., Robinson, J. R., "Sustained drug release from tablets and particles through coating", Liberman, A., Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 3, New York: Marcel Dekker, Inc., 1982.

18. Schicting, D. A., "Ion exchange resin salts for oral therapy I", *J. Pharm. Sci.*, 51,(1962), 134-136.
19. Zaffaroni, A., "Therapeutic system: The key rational drug therapy", *Drug Metab. Rev.*, 8, (1978), 191-221.
20. Theeuwes, F., Swanson, D., Wong, P., Bensen, P., Place, V., Heimlich, K., Kwan, K. C., "Elementary osmotic pump for indomethacin", *J. Pharm. Sci.*, 72, (1983), 253-258.
21. Khanna, S. C., Jecklin, T., Speiser, P., "Bead polymerization technique for sustained-release dosage form", *J. Pharm. Sci.*, 59, (1970), 614-618.
22. Lazarus, J., Cooper, J., "Absorption testing and clinical evaluation of oral prolonged-action drugs", *J. Pharm. Sci.*, 50, (1961), 715-732.
23. Lin, S.Y., "Release kinetics of drug from different combined ratios of micropellets", *J. Microencapsulation*, 10, (1993), 319-322.
24. Shukla, A. J., Price, J.C., "Effect of drug (core) particle size on the dissolution of theophylline from microspheres made from low molecular weight cellulose acetate propionate", *Pharm. Res.*, 6, (1989), 418-421.
25. Bodmeier, R., Wang, J., " Microencapsulation of drugs with aqueous colloidal polymer dispersions", *J. Pharm. Sci.*, 82, (1993), 191-194.
26. Narisawa, S., Nagata, M., Danyoshi, C., ve arkadaşları, "An organik acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations", *Pharm. Res.*, 11, (1994), 111-116.
27. Lin, S.Y., Lin, T.L., "Different types of direct compressible excipients affecting the release behavior of theophylline controlled-release tablets containing Eudragit" *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19, (1993), 1613-1621,
28. Munday, D. L., Fassihi, A. R., "Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets" *Int. J. Pharm.*, 52, (1989), 109-114.
29. Fu Lu, M., Woodward, L., Borodkin, S., "Xanthan gum and alginate based controlled release theophylline formulations", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17, (1991), 1987-2004.
30. Yuen, K. H. Deshmukh, A. A., Newton, J. M. "Development and in-vitro evaluation of a multiparticulate sustained release theophylline formulations", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, (1993), 885-874.
31. Diluccio, R. C., Hussain, M. A., Coffin-Beach, D., ve arkadaşları "Sustained-release oral delivery of theophylline by use of polyvinyl alcohol and polyvinyl alcohol-methyl acrylate polimers" *J. Pharm. Sci.*, 83, (1994), 104-106.
32. Banakar, U.V., *Pharmaceutical Dissolution Testing*, New York, Basel, Hong Kong, Marcel Dekker, Inc., 1992.

33. Parab, P. V., Oh, C. K., Ritschel, W.A., " Sustained release from precinol® (glycerol palmito-stearate) matrix. Effect of mannitol and hydroxypropyl methylcellulose on the release of theophylline", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12, (1986), 1309-1327.
34. Parab, P. V., Oh, C. K., Ritschel, W.A., " Release of theophylline from ethyl cellulose microcapsules alone and in conjunction with fat embedded (precinol®) granules and hydroxypropyl methylcellulose on the release of theophylline", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13, (1987), 449-472.
35. Klinger, G. H., Ghali, E. S. Porter, S. C., Schwah, J. D., "Formulation of controlled release matrices by granulation with a polymer dispersion", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, (1990), 1473-1490.
36. Eldem, T., Çapan, Y., Formulation studies on sustained release nitrofurantoin tablets, *Proceeding of the 3rd. International conference on Pharmaceutical Technology, APGI, Paris I*, (1992), 137-144.
37. Vila-Jato, J.L., Concheriro, A., Seijo, B., "Effect of aging on the bioavailability of nitrofurantoin tablets containing carbopol 934", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13, (1987), 1315-1327.
38. Rigby, G.V., Vose, G.W., Haskins, N.J., Allan E.F. ve arkadaşları, "Propranolol plasma level, urinary excretion and pharmacological data in a comparison of the bioavailability of three oral formulations of Pro-Banthine", *Eur. J. Drug Metab. and Pharmacokinetics*, 8, (1983), 219-224.
39. Uko-Nne, S. D., Mendes, R. W., Jambhekar, S. S., "Dried molasses as a direct compression matrix for oral controlled release drug delivery I: Matrix development and drug release", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, (1989), 705-718.
40. Uko-Nne, S. D., Mendes, R. W., Jambhekar, S. S., "Dried molasses as a direct compression matrix for oral controlled release drug delivery II: Release mechanism and characteristics of theophylline from a molasses-HPMC matrix ", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, (1989), 719-741.
41. Krist, A., Vojnovic, D., Karba, A., ve arkadaşları, "Mixture design of theophylline retard formulation", *Int. J. Pharm. Sci.*, 100, (1993), 33-40.
42. Avan, J. L., Brossard, C., "Mise au point et développements technologiques de matrices hydrophiles par compression directe sur machine rotative", *S.T.P. Pharma*, 1, (1985), 516-522.
43. Meddeb, F., Brossard, C., Devissaguet, J. P., "Influence de la formulation sur la libération du furosémide à partir de matrices hydrophiles d'hydroxypropylméthylcellulose", *S.T.P. Pharma*, 2, (1986), 623-629.

44. Joley, F., Brossaed, C., "Mise au point et développement d'une matrice hydrophile de théophylline I. Caractéristiques physiques et mécaniques des matériaux et optimisation de la formulation", *S.T.P. Pharma*, 3, (1987), 556-568.
45. Joley, F., Brossaed, C., "Mise au point et développement d'une matrice hydrophile de théophylline II. Développement industriel et étude de la sécabilité et de la stabilité des comprimés", *S.T.P. Pharma*, 3, (1987), 872-879.
46. Paul, D.R., Harris, F.W., *Controlled Release Polymeric Formulation*, ACS Symposium Series 33, Washington, D.S.: American Chemical Society, 1976.
47. Goodman Gilman, A., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F., *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics*, 7th Ed., New York : Pergamon Press, 1985.
48. Ritschel, W.A., "Peroral Solid Dosage Forms with Prolonged Actions", *Pharm. Int.*, 3, (1971), 18-33.
49. Ağabeyoğlu, İ., Doğanay, T., Çelebi, N., ve arkadaşları "Farmasötik Teknoloji Laboratuvar El Kitabı 2. baskı, 1990.
50. Rhine, W, D., Hsieh, D. S. T., Langer, R., "Polymers for sustained macromolecule release: Procedures to fabricate reproducible delivery systems and control release kinetics", *J. Pharm. Sci.*, 69, (1980), 265-270.
51. Lieberman, A.H., Lachman, L., Schwartz, J.B., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets volume: 1, 2nd Ed, Revised and Expanded*, New York and Basel: Marcel Dekker, Inc., 1989.
52. Lieberman, A.H., Lachman, L., Schwartz, J.B., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets volume: 2, 2nd Ed, Revised and Expanded*, New York and Basel: Marcel Dekker, Inc., 1989.
53. Ağabeyoğlu, İ., "Sürekli etkili sulfatiazol preparatının biyofarmasötik açıdan tasarımı ve geliştirilmesi", *Doçentlik tezi, A.Ü. Ecz. Fak.*, Ankara, 1978.
54. Desai, S. J., Singh, P., Simonelli A. P., Higuchi, W, I, "Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices IV", *J. Pharm. Sci.*, 55, (1966), 1235-1239.
55. Elkhoully, A. E., Elgindy, N. A., Elkhawas, F., Elegakey, M. A., "Release studies of nitrofurantoin from polyvinyl acetate crotonic acid copolymers", *Can. J. Pharm. Sci.*, 9, (1974), 54-57.
56. D'arcy, P. F., Griffin, J. P., Jenkins, J. S., Kirk, W. F., Peacock, H. W. C., "Sustained-release formulation of prednisolone administered orally to man", *J. Pharm. Sci.*, 60, (1971), 1028-1033.
57. Desai, S. J. Simonelli, A. P., Higuchi, W. I., "Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices", *J. Pharm. Sci.*, 54, (1965), 1459-1464.

58. Kırılmaz, L., Karasulu, H. Y., Kantarcı, G., Karasulu, E., "Stearic acid microspheres: Preparation and in vitro release studies", 9th International Symposium on Microencapsulation, Ankara, (1993), 54.
59. Borodkin, S., Tucker, F. E., "Drug release from hydroxypropyl cellulose-polyvinyl acetate films", *J. Pharm. Sci.*, 63, (1974), 1359-1364.
60. Vora, S. M., Zimmer, A. J., Maney, P. V., "Sustained-release aspirin tablet using an insoluble matrix", *J. Pharm. Sci.*, 53, (1964), 487-492.
61. Upadrashta, S. M., Katikaneni, P. R., Hileman, G. A., Keshary, P. R., " Direct compression controlled release tablets using ethylcellulose matrices", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 19, (1993), 449-460.
62. Sa, B., Bandyopadhyay, A.K., Gupta, B.K., " Development and in-vitro evaluation of ethylcellulose micropellets as a controlled release dosage form for theophylline", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 16, (1990), 1153-1169.
63. Schroeder, H. G., Dakkuri, A., De, Luca, P. P., "Sustained release from inert wax matrices I: Drug-wax combinations", *J. Pharm. Sci.*, 67, (1978), 351-353.
64. Lazarus, J., Pagliery, M., Lachman, L., "Factors influencing the release of drug from a prolonged-action matrices", *J. Pharm. Sci.*, 53, (1964), 798-802.
65. Schwartz, J. B., Simonelli, A. P., Higuchi, W. I., "Drug release from wax matrices I. Analysis of data with first-order kinetics and with the diffusion-controlled model", *J. Pharm. Sci.*, 57, (1968), 274-277.
66. Robinson, I. C., Becker, C. H., "Sulfaethylthiadiazole (SETD) release from synthetic wax prolonged-release particles I. Effect of dispersant concentration", *J. Pharm. Sci.*, 57, (1968), 49-53.
67. Cusimano, G., Becker, C. H., "Sprey congealed formulations of Sulfaethylthiadiazole (SETD) and waxes for prolonged-release medication", *J. Pharm. Sci.*, 57, (1968), 1104-1112.
68. Su, X. Y., Al-Kassas, R., Po, A. L. W., " Statistical modelling of ibuprofen release from spherical lipophilic matrices", *Eu. J. Pharm. Biopharm.*, 40, (1994) 73-76.
69. Nakano, M., Ohmari, N., Ogata, A., ve rakadaşları, "Sustained release of theophylline from hydroxypropylcellulose tablets", *J. Pharm. Sci.*, 72, (1983), 378-211.
70. Jalil, R., Ferdous, A. J., "Effect of viscosity increasing agent and electrolyte concentration on the release rate of theophylline from a HPMC based sustained release capsules", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, (1993), 2637-2643.
71. Wan, L. S. C., Heng, P. W. S., Chia, C. G. H., "Sodium carboxymethylcellulose as a coating polymer for spray-dried products", *S.T.P. Pharma*, 3, (1993), 448-452.

72. Baun, D. C., Walker, G. C., "The prolonged release of caramiphen hydrochloride and atropine sulfate from compressed tablets containing carbopol® 934", *Pharm. Acta Helv.*, 46, (1971), 94-113.
73. Latha, M. S., Jayakrishnan, A., "Glutaraldehyde cross-linked bovine casein microspheres as a matrix for the controlled release of theophylline: in-vitro studies", *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, (1994), 8-13.
74. Welz, M. M., Ofner III, C. M., "Examination of self-cross linked gelatin as a hydrogel for controlled release", *J. Pharm. Sci.*, 81, (1992), 85-90.
75. Lapidus, H., Lordi, N. G., "Drug release from compressed hydrophilic matrices", *J. Pharm. Sci.*, 57, (1968), 1292-1301.
76. Lapidus, H., Lordi, N. G., "Drug release from compressed hydrophilic matrices", *J. Pharm. Sci.*, 55, (1966), 840-843.
77. Chien, Y. W., Lau, E. P. K., " Controlled drug release from polymeric delivery devices IV: In vitro-in vivo correlation of subcutaneous release of norgestoment from hydrophilic implants", *J. Pharm. Sci.*, 65, (1976), 488-492.
78. Huber, H. E., Dale, L. B., Christenson, G. L., "Utilization of hydrophilic gums for the control of drug release from tablet formulation I. Disintegration and dissolution behavior", *J. Pharm. Sci.*, 55, (1966), 974-976.
79. Robert, K.J., *Polimeric Delivery Systems*, New York, London, Paris: Gordon and Breach Science Publishers, Inc., 1978.
80. *The United States Pharmacopeia XXII*, Easton : Mack Publishing Co., 1991.
81. *Martindale, The Extra Pharmacopoeae*, 29th Ed. London: The Pharmaceutical Press 1985.
82. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, 1986.
83. Digenis, G. A., Gold, T. B., Shah, V. P., "Cross-linking of gelatin capsules and relevance to their in vitro-in vivo performance", *J. Pharm. Sci.*, 83, (1994), 915-921.
84. Tabata, Y., Ikada, Y., "Synthesis of gelatin microspheres containing interferon", *Pharm. Res.*, 6, (1989), 422-427.
85. Dong, C., Rogers, J., "Acacia-gelatin, microcapsulated liposomes: Preparation, stability, and release of asetylsalicylic acid" , *Pharm. Res.*, 10, (1993), 141-146.
86. Tagawa, K., Kawata, M., Goto, S., "Biopharmaceutical evaluation of gelatin microcapsules of several oral antibiotics", *Chem. Pharm. Bull.*, 3, 1, (1983), 269-273.
87. İşeri, E., Ercan, M. T., Kaş, H. S., Hıncal, A. A., "The in vivo distribution of the 99m Tc-labelled albumin and gelatin microspheres of a tuberculostatic agent, rifampisin ", *Boll. Chim. Farmaceutico-Anno* 130, (1991), 66-70.

88. Ofner III, M., Schott, H., "Swelling studies of gelatin I: Gelatin without additives", *J. Pharm. Sci.*, 75, (1986), 790-796.
89. Ofner III, M., Schott, H., "Swelling studies of gelatin II: Gelatin without additives", *J. Pharm. Sci.*, 76, (1987), 715-723.
90. Johnson, R. H., "Diffusion of drugs in modified gelatin films", *J. Pharm. Sci.*, 54, (1965), 327-329.
91. Mitchell, K., Ford, J. L., Armstrong, D. J., "The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropylmethylcellulose gels and matrix tablets", *Int. J. Pharm.*, 66, (1990), 233-242.
92. Fagan, F. G., Harrison, P. J., Shankland, N., "A correlation between cloud point and disintegration of hydroxyalkylcellulose controlled release matrices", *J. Pharm. Pharmacol.*, 41, (1989), 25.
93. Ford, J. L., Rubinstein, M. H., Changela, A., Hogan, J. E., "Influence of pH on the dissolution of promethazine hydrochloride from hydroxypropylmethylcellulose controlled release tablets", *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, (1985), 115.
94. Mitchell, K., Ford, J.L., Armstrong, D.J., ve arkadaşları, "The influence of the substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrix" , *Int. J. Pharm.*, 100, (1993), 143-154.
95. Mitchell, K., Ford, J. L., Armstrong, D. J., "The influence of drugs on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose", *Int. J. Pharm.*, 100, (1993), 165-173.
96. Mitchell, K., Ford, J.L., Armstrong, D.J., ve arkadaşları, "The influence of concentration on the release of drugs from gels and matrices containing Methocel®", *Int. J. Pharm.*, 100, (1993), 155-163.
97. Mitchell, K., Ford, J.L., Armstrong, D.J., ve arkadaşları, "The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets", *Int. J. Pharm.*, 100, (1993), 175-179.
98. Bonferoni, M. C., Rossi, S., Ferrari, M., ve arkadaşları "Characterization of three hydroxypropylmethylcellulose substitution types: Rheological properties and dissolution behaviors", *Eur J. Pharm. Biopharm.*, 41, (1995), 242-246.
99. *British Pharmacopoeia*, London: Her Majesty's Stationery Office, 1988.
100. Fassih, A. R., Munday, D. L., "Dissolution of theophylline from film-coated slow release mini tablets in various dissolution media", *J. Pharm. Pharmacol.*, 41, (1989), 369-372.

101. Aksoy, G., Kaş, H. S., Hıncal, A. A., "Türkiye ilaç piyasasında bulunan meprobamat tabletleri üzerinde araştırmalar II : çözünme hızı verilerinin matematik modellere uygunluğu" FABAD Farm. Bil. Der., 11, (1986), 31-45.
102. Lin, S. Y., Yang, J. C., "In-vitro dissolution behavior of some sustained-release theophylline dosage forms", Pharm. Acta Helv., 64, (1989), 236-240.
103. Kaynar-Özdemir, N., Özkan, Y., Çelik, F., Özalp, Y., "Türkiye ilaç piyasasında bulunan ibuprofen tabletleri üzerinde araştırmalar : çözünme hızı verilerinin değerlendirilmesi-kalite kontrolleri", FABAD Farm. Bil. Der., 15, (1990), 63-72.
104. Ritschel, W. A., Orth, H., "Testing of tablets with prolonged action : Enzyme activity during the modified half-change method" , J. Pharm. Sci., 56, (1967), 773-775.
105. Hussein, Z., Friedman, M., "Effect of simulated gastrointestinal changes on the in vitro release of theophylline from novel sustained-release matrix tablets with a protein carrier", J. Cont. Release, 18, (1992), 271-278.
106. Tingstad, J., Gropper, E., Lachman, L., Shami, E., "Dissolution rate studies II: Modified column apparatus and its use in evaluating isosorbide dinitrate tablets", J. Pharm. Sci., 61, (1972), 1985-1990
107. Ağabeyoğlu, İ.T., "Studies on sustained release IV: Inert matrix tablets of sulfamethizole employing polyvinyl chloride and carboxypolymethylene", Drug Dev. Ind. Pharm., 12, (1986), 569-576.
108. Kaynar - Özdemir, N., Ağabeyoğlu, İ., " Studies on sustained release VI. Lipid matrix tablets prepared by employing hydrogenated castor oil " , S. T. P. Pharma 4, 8, (1988), 656-662.
109. National Formulary, 14th Ed., Mack Printing Co., Easton., (1975), 985-986.
110. Hamlin, W. E., Nelson, E., Ballard, B., Wagner, J. G., "Loss of sensitivity in distinguishing real differences in dissolution rates due to increasing intensity of agitation" , J. Pharm. Sci., 51, (1962) , 432-435.
111. Langenbucher, F., "Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution " , J. Pharm. Pharmacol., 24, (1972), 979-981.
112. Levy, G., Procknal, J. A., "Dissolution rate studies on methylprednisolone polymorphs " , J. Pharm. Sci., 53, (1964), 656-658.
113. Wagner, J.G., Pernarowski, M., "Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics" 1st Ed., Hamilton, Illinois: Drug intelligence publications, 1971.
114. Sanghvi, P. P., Nambiar, J. S., Shukla, A. J., Collins, C. C., "Comparison of three dissolution devices for evaluating drug release", Drug Dev. Ind. Pharm., 20, (1994), 961-980.

115. Steyn, H. S., Koeleman, E. G., Ritschel, W. A., "An approaching to select the appropriate statistical method for testing bioequivalence", *Int. J. Clin. Pharm., Therapy and Toxicology*, 29, (1991), 156-160.
116. Wanwimolruk, S., Nyika, S., Kepple, M., Ferry, D. G., Clark, C. R., "Effects of capsaicin on the pharmacokinetics of antipyrine, theophylline and quinine in rats", *J. Pharm. Pharmacol.*, 45, (1993), 618-621.
117. Plezia, P. M., Thornley, S. M., Kramer, T. H., Armstrong, E. P., "The influence of enteral feedings on sustained-release theophylline absorption", *Pharmacotherapy*, 10, (1990), 356-361.
118. Chow, A. T., Meek, P. D., Jusko, W. J., "High-pressure liquid chromatographic assay of theophylline in dog feces following oral administration of sustained-release products", *J. Pharm. Sci.*, 82, (1993), 956-958.
119. Jonkman, J. H. G., Steinijans, V. W., Beier, W., Van Der Boon, W. J. V., Crasmeijer, G., "Sustained release properties of the once daily theophylline capsule by 912 as compared with theo-24[®] capsules", *Biopharm. Drug Dispos.*, 10, (1989), 213-224.
120. Mazzei, M., Sottofattori, E., Balbi, A., "HPLC analysis of theophylline: bioequivalence study of two sustained-release formulations at steady state", *IL Farmaco*, 47, (Supplement N.5), (1992), 769-777.
121. Yazan, Y., Erol, K., "Comparison of the bioavailability of oral and rectal forms of diphenylhydantoin sodium", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, (1990), 1849- 1856.
122. Munday, D. L., Fassihi, A. R., De Villiers, C., "Multiple dose in vivo evaluation of an oral controlled release capsule of theophylline containing film coated mini-tablets in beagle dogs", *Int. J. Pharm.*, 73, (1991), 89-93.
123. Hurwitz, A., Karim, A., Burns, T. S., "Theophylline absorption from sustained-release products: Comparative steady-state bioavailability of once-daily Theo-dur, Theo-24, and Uniphyl", *J. Clin. Pharmacol.*, 27, (1987), 855-861.
124. Lin, S. Y., Kao, Y. H., Chang, H. N., "Preliminary evaluation of the correlation between in vitro release and in vivo bioavailability of two aminophylline slow-release tablets", *J. Pharm. Sci.*, 79, (1990), 326-330.
125. Cova, D., Cuglituri, G., Rossini, L., Bonfardeci, G., "Comparative dose study of theophylline sustained-release tablet formulation after repeated administrations", *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 27, (1989), 273-275.
126. Concherio, A., Vila-Jato J. L., Martinez-Pacheco, R., Seijo, B., Ramos, T., "In vitro-In vivo correlations of eight nitrofurantoin tablet formulations : Effect of various technological factors", *Drug Dev. Ind. Pharm.* , 13, (1987), 501-516.

127. Levy, G., "Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirine tablets", *J. Pharm. Sci.*, 50, 5, (1961), 388-392.
128. Karasulu, H.Y., Ertan, G., Güneri, T., "Pharmacokinetic and bioavailability of nitrofurantoin matrix tablets", *Europ. J. Drug Metab. and Pharmacol.*, 18, (1993), 108-114.
129. Meyer, M. C., Slywka, G. W. A., Dann, R. E., Whyatt, P. L., "Bioavailability of 14 nitrofurantoin products", *J. Pharm. Sci.*, 63, (1974), 693-1698.
130. Stoll, R. G., Bates, T. R., Swarbrick, J., "In vitro dissolution and in vivo absorption of nitrofurantoin from deoxycholic acid coprecipitates", *J. Pharm. Sci.*, 62, (1973), 65-68.
131. Desai, S., Bolton, S., "A floating controlled-release drug delivery system: In vitro-In vivo evaluation", *Pharm. Research*, 10, (1993), 1321-1325.
132. Yuen, K. H., Desmukh, A. A., Newton, J. M., "In vivo / in vitro correlation of experimental sustained release theophylline formulations", *J. Pharm. Sci.*, 10, (1993), 588-592.
133. Hussein, Z., Fridman, M., "Release and absorption characteristics of novel theophylline sustained release formulations: In vitro-in vivo correlation", *J. Pharm. Sci.*, 7, (1990), 1167-1171.
134. Fairweather, W. R., "Investigating relationships between in vivo and in vitro pharmacological variables for the purpose of prediction", *J. Pharm. Biopharm.*, 5, (1977), 405-419.
135. Dietrich, R., Brausse, R., Benedikt, G., Steinijans, V. W., "Feasibility of in-vitro / in-vivo correlation in the case of a new sustained-release theophylline pellet formulation", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 38 (II), (1988), 1229-1237.
136. Brockmeier, D., Forschung, K., "In vitro/in vivo correlation of dissolution using moments of dissolution and transit time", *Acta Pharm. Technol.*, 32, (1986), 164-174.
137. Smolen, V. F., "In vitro prediction of the in vivo pharmacodynamic performance of controlled release drug products", *Acta Pharm. Technol.*, 29, (1983), 313-330.
138. Fassihi, R. A., Ritschel, W. A., "Multiple-layer, direct-compression, controlled-release system: In vitro and in vivo evaluation", *J. Pharm. Sci.*, 82, (1993), 750-754.
139. Noyes, A.A., Whitney, W.R., "The rate of solution of solid substances in their own solutions", *J. Amer. Chem. Soc.*, 19, (1897), 930-934.
140. Hixson, A.W., Crowel, J. H., "Dependence of reaction velocity upon surface and agitation I. Theoretical consideration", *Ind. Eng. Chem.*, 23, (1931), 923-931.

141. Parrot, E.L., Wurster, D.E., Higuchi, T., "Investigation of drug release from solids I. Some factors influencing the dissolution rate", *J. Amer. Chem. Soc.*, 44, (1955), 269-273.
142. Tingstad, J. E., Gropper, E., Lachman, L., Shami, E., "Dissolution rate studies III: Effect of type and intensity of agitation on dissolution rate ", *J. Pharm. Sci.*, 62, (1973), 293-297.
143. Langenbucher, F., "In vitro assesment of dissolution kinetics: Description and evaluation of a column-type method", *J. Pharm. Sci.*, 58, (1969), 1265-1272.
144. Higuchi, W.I., "Diffusional models useful in biopharmaceutics, drug release rate processes" *J. Pharm. Sci.*, 56, (1967), 315-324.
145. Kitazawa, S., Johno, I., Minouchi, T., Okada, J., "Interpretation of dissolution rate data from in vitro testing of compressed tablets", *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, (1977), 453-459.
146. Hopfenberg, H. B., Paul, D.U.M.I., "Controlled release polymeric formulations", Michigan, 1990.
147. Wichterle, O., Lim, D., "Hydrophilic gels for biological use", *Nature*, 185, (1960), 117-118.
148. Pedley, D. G., Skelly, P. J., Tighe, B. J., "Hydrogels in biomedical applications", *Br. Polym. J.*, 12, (1984), 99-110.
149. Graham, N. B., McNeill, M. E., "Hydrogels for controlled drug delivery", *Biomaterials*, 5, (1984), 27-36.
150. Lee, P. I., "Novel approach to zero-order drug delivery via immobilized nonuniform drug distribution in glassy hydrogels", *J. Pharm. Sci.*, 73, (1984), 1344-1347.
151. Alderman, D. A., "Review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms", *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Mfr.*, 5, (1984), 1-9.
152. Ford, J. I., Rubinstein, M. H., Hogan, J. E., "Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose matrices", *Int. J. Pharm.*, 24, (1985a), 327-338.
153. Ford, J. I., Rubinstein, M. H., Hogan, J. E., "Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethlcellose", *Int. J. Pharm.*, 24, (1985b), 339-350.
154. Ford, J. I., Rubinstein, M. H., Hogan, J. E., "Dissolution of a poorly water soluble drug, indomethacine, from hydroxypropylmethylcellulose controlled release tablets", *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, (1985c), 33.
155. Lee, P. I., "Diffusional release of a solute from a polimeric matrix-Approximate analytical solutions", *J. Membrane Sci.*, 7, (1980), 225-275.

156. Rudolph, F. B., "Diffusion in a multicomponent inhomogeneous system with moving boundaries. I Swelling at constant volume", *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.*, 17, (1979), 1709-1718.
157. Rudolph, F. B., "Diffusion in a multicomponent in homogeneous system with moving boundaries. II Increasing or decreasing volume (swelling or drying)", *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.*, 18, (1980), 241-254.
158. Peppas, N. A., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., "Modeling of drug diffusion through swellable polymeric systems", *J. Membrane Sci.*, 7, (1980), 241-254.
159. Peppas, N. A., "Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers", *Pharm. Acta Helv.*, 60, (1985), 110-111.
160. Higuchi, T., "Mechanism of sustained action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices", *J. Pharm. Sci.*, 52, (1963), 1145-1149.
161. Higuchi, T., "Analysis of data on the medicament release from ointments", *J. Pharm. Sci.*, 51, (1962), 802-804.
162. Ford, J. I., Rubinstein, M. H., McCaul, F., Hogan, J. E., Edgar, P. J., "Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets", *Int. J. Pharm.*, 40, (1987), 223-234.
163. Lapidus, H., Lordi, N. G., "Drug release from compressed hydrophilic matrices", *J. Pharm. Sci.*, 57, (1968), 1292-1301.
164. Lee, P. I., "Kinetics of drug release from hydrogel matrices", *J. Cont. Release*, 2, (1985), 277-288.
165. Lee, P. I., "Effect of non-uniform initial drug concentration distribution on the kinetics of drug release from glassy hydrogels matrices", *Polymer*, 25, (1984), 973-978.
166. Vrentas, J.S., Jarzebski, C. M., Duda, J. L., "A Deborah number for diffusion in polymer solvent systems", *AIChE J.*, 21, (1975), 894-901.
167. Peppas, N. A., Franson, N. M., "The swelling interface number as a criterion for prediction of diffusional solute release mechanisms in swellable polymers", *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.*, 21, (1983), 983-997.
168. Hopfenberg, H. B., Hsu, K. C., "Swelling-controlled constant rate delivery systems", *Polym. Eng. Sci.*, 18, (1978), 1186-1191.
169. Davidson III, G. W., Peppas, N. A., "Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. IV The Deborah and swelling interface numbers as indicators of the order of biomolecular release", *J. Cont. Release*, 3, (1986), 259-271.
170. Wang, T. T., Kwei, T. K., Frisch, H. L., "Diffusion in glassy polymers, III", *J. Polym. Sci.*, A-2, 7, (1969), 2019-2028.

171. Peterlin, A., " Diffusion in a glassy polymer with discontinuous swelling. II Concentration distribution of diffusion as a function of time", *Macromol. Chem.*, 124, (1969), 136-142.
172. Thomas, N. L., Windle, A. H., "A theory of case II diffusion", *Polymer*, 23, (1982), 529-542.
173. Crank, J., "Influence of molecular relaxation and internal stress on diffusion in polymer", *J. Polym. Sci.*, 11, (1953), 151-163.
174. Long, F. A., Richman, D., "Concentration gradients for diffusion of vapors in glassy polymers and their relation to time dependent diffusion phenomena", *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, (1960), 513-519.
175. Petropoulos, J. H., "Interpretation of anomalous sorption kinetics in polymer-penetrant systems in terms of time-dependent solubility coefficient", *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.*, 22 (1984), 1885-1900.
176. Colombo, P., Conte, U., Gazzaniga, A., ve arkadaşları., "Drug release modulation by physical restrictions of matrix swelling", *Int. J. Pharm.*, 63, (1990), 43-48.
177. Papadimitriou, E., Bucton, G., Efentakis, M., "Probing the mechanisms of swelling of hydroxypropylmethylcellulose matrices", *Int. J. Pharm.*, 98, (1993), 57-62.
178. Peppas, L. B., Peppas, N. A., "Solute and penetrant diffusion in swelling polymers. IX The mechanism of drug release from pH- sensitive swelling controlled systems", *J. Cont. Release*, 8, (1989), 267-274.
179. Shah, S. S., Kulkarni, M. G., Mashelkar, R. A., "pH dependent zero order release from glassy hydrogels: penetration vs. diffusion controlled", *J. Cont. Release*, 15, (1991), 221-232.
180. Sanghavi, N. M., Kamath, P. R., Amin, D.S., "Sustained release tablets of theophylline", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, (1990), 1843-1848.
181. Krosmeier, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N. A., "Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers", *Int. J. Pharm.*, 15, (1983), 23-25.
182. Shah, N., Zhang, G., Apelian, V. ve arkadaşları, "Prediction of drug release from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrices: Effect of polymer concentration", *Pharm. Research*, 10, (1993), 1693-1695.
183. Xin, X., Lee, P.I., "Programmable drug delivery from an erodible association polymer system", *Pharm. Research*, 10, (1993), 1144-1152.
184. Ritger, P. L., Peppas, A., "A simple equation for description of solute release I: Fickian and non Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs", *J. Controlled Release*, 5, (1987) 23-36.

185. Farhadieh, B., Borodkin, S., Buddenhagen, J.D., "Drug release from methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer matrix I: Kinetics of release", *J. Pharm. Sci.*, 60, (1971), 209-211.
186. Farhadieh, B., Borodkin, S., Buddenhagen, J.D., "Drug release from methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer matrix II: Control of release rate by exposure to acetone vapor", *J. Pharm. Sci.*, 60, (1971), 212-215.
187. Cobby, J., Mayersohn, M., Walker, G., "Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets I: Theoretical", *J. Pharm. Sci.*, 63, (1974), 715-731.
188. Cobby, J., Mayersohn, M., Walker, G., "Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets I: Experimental", *J. Pharm. Sci.*, 63, (1974), 732-737.
189. Roseman, T.J., "Release of steroids from a silicone polymer", *J. Pharm. Sci.*, 61, (1972), 46-50.
190. Hsieh, D.S., Rhine, W.D., Langer, R., "Zero-order controlled-release polymer matrices for micro- and macromolecules", *J. Pharm. Sci.*, 72, (1983), 17-22.
191. Colombo, P., Gazzaniga, A., Caramella, C., Conte, U., Manna, A., "In vitro programmable zero-order release drug delivery systems", *Acta Pharm. Technol.*, 33, (1987), 15-20.
192. Doğanay, T., "Hemispherical controlled release dosage form suitable for oral use", *J. Fac. Pharm. Gazi*, 6, (1989), 75-94.
193. Brooke, D., Washkuhn, R. J., "Zero-order drug delivery system: Theory and preliminary Testing", *J. Pharm. Sci.*, 66, (1977), 159-162.
194. Vandelli M. A., Cameroni, R., "Selective coating of cylindrical matrices with a central hole. I. An interpretation of the swelling process", *Int. J. Pharm.*, 100, (1993), 107-114.
195. Rippie E.G., Johnson, J.R., "Regulation of dissolution rate by pellet geometry", *J. Pharm. Sci.*, 58, (1969), 428-431.
196. Aiache, J. M., Besner, J. G., Buri, P., Leblanc, P. P., Lesne, M., ve arkadaşları *Biyofarmasi ve Farmakokinetik, Çeviren : Kayalı A., Tuğlular I., İzmir : Mas Ambalaj A.Ş.*, 1992.
197. Robinson, J. R., Eriksen, S. P., " Theoretical approach to sustained-release multiple dose therapy: Noncumulative attainment of desired blood level", *J. Pharm. Sci.*, 59, (1970), 1796-1799.
198. Robinson, J. R., Eriksen, S. P., " Theoretical formulation of sustained release dosage forms", *J. Pharm. Sci.*, 55, (1966), 1254-1263.
199. Rowland, M., Beckette A. H., "Mathematical treatment of oral sustained release drug formulations", *J. Pharm. Pharmacol.*, 16, (1964), 156-162.

200. Krüger-Thiemer E., Eriksen, S. P., "Mathematical model of sustained-release preparation and its analysis", *J. Pharm. Sci.*, 55, (1966), 1249-1253.
201. Nelson, E., "A note on mathematics of oral sustained-release products", *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 46, (1957), 572-573.
202. Ağabeyoğlu, İ., *Farmakokinetik mesleksel geliştirme kursu, İlaç ve Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası Endüstriyel Kurslar Enstitüsü, İstanbul, 10-12 Ocak, 1990.*
203. Ristuccia, A. M., Conha, A. B., *Antimicrobial Therapy*, New York: Raven Press, 1984.
204. Clarke, E. G. C., *Isolation and Identification of Drugs*, Second edition, London: The Pharmaceutical Press, 1986.
205. Cadwallader, D. E., Jun, H. W., "Nitrofurantoin", *Analytical Profiles of Drug Substances*, 15, Ed., K. Florey, New Jersey: Academic Press, 1986.
206. Kumar, M., Singh, J., Jayaswal, S. B., *Formulation and biopharmaceutical evaluation of sustained release tablets of nitrofurantoin*, *Indian Drugs*, 19, (1982), 140-142.
207. Kunin, C. M., *A guide to use of antibiotics in patients with renal disease*, *Annals of Internal Medicine*, 67, (1967), 151-158.
208. Ertan, G., Karasulu, E., Abou-Nada, M., Tosun, M., Özer, A., *Sustained release dosage form of nitrofurantoin. Part 2: in-vivo urinary excretion in man*, *J. Microencapsulation*, 11, (1994), 137-140.
209. Gouda, H. W., Moustafa, M. A., Al-Shara, H. I., *Effect of storage on nitrofurantoin solid dosage forms*, *Int. J. Pharm.*, 18, (1984), 213-215.
210. Norwich Eaton Pharmaceutical Co., *Medical Surveillance and Communications* 1989.
211. Vishnupad, K. S., "Physicochemical and pharmacokinetic characterization of nitrofurantoin", *Doktora Tezi*, University of Illinois of the Medical Center, 1982.
212. Hoener, B., Patterson, S. E., *Nitrofurantoin disposition*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 29, (1981), 808-816.
213. Maier-Lenz, H., Ringuelski, L., Windorfer, A., *Comparative pharmacokinetics and relative bioavailability for different preparation of nitrofurantoin*, *Arzneim. Forsch./ Drug Res.* 29 (11), (1979), 1898-1901.
214. Bron, J., Uree, T. B., Damsma, J. E., Hekster, Y. A., *Dissolution, bioavailability and pharmacokinetics of three nitrofurantoin preparations of man*, *Arzneim-Forsch./ Drug Res.* 28 (11), (1979), 1614-1620.
215. Watari, N., Funaki, T., Aizawa, K., Kaqneeiwa, N., *Nonlinear assesment of nitrofurantoin bioavailability in rabbits*, *J. Pharmaco. and Biopharm.*, 11, (1983), 529-545.

216. Conklin, J. D., Hollifield, R. D., "A quantitative procedure for the determination of nitrofurantoin in whole blood and plasma", *Clinical Chemistry*, 12, (1966) 690-699.
217. Carlsen, N.L.T., Hesselbjerg, U., Glenting, P., Comparison of long-term, low-dose pivmecillinan and nitrofurantoin in the control of recurrent urinary tract infection in children, *J. Antimic. Chem.*, 16, (1985), 509-517.
218. The Merck Manual, Fifteenth Ed., USA: Merck Co. Inc., 1987.
219. Güven, K. C., İlaç İndeksi, Vol 1, Türkiyede Kullanılan Beşeri İlaçlar, İstanbul: Fatih Yayın Evi Matbaası, 1986.
220. The Merck Index, 10th ed., USA: Merck Co. Inc. (1986).
221. Ford, G. C., Haskins, N. J., Grigson S.J., Waddell K. A., "A carrier effect observed in assay of antidiarrhoeal drug compounds", *Biomed. Mass spectrum*, 4, (1977), 94-97.
222. Moses, D. K., Charles, B. G., Ravenscroft, P. J., Whyte, I. M., "Food reduces the oral bioavailability of propantheline bromide in healthy subjects", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 16, (1983), 758-759.
223. Vose, C. W., Stevens, P. M., Haskins, N. J., ve arkadaşları, "Plasma levels and urinary excretion of orally administered propantheline bromide in man", *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 5, (1980), 29-34.
224. Shefter, E., Higuchi, T., "The Influence of hydrate and solvate formation on rates of solution and solubility of drugs", *J. Pharm. Sci.*, 52, (1963), 781-788.
225. British National Formulary, 20, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Briatain, London: The Pharmaceutical Press, 1990.
226. Sloan, K. B., Bodor, N., "Hydroxymethyl and acyloxymethyl prodrugs of theophylline", *Int. J. Pharm.*, 12, (1983), 299-313.
227. Thakker, K. D., Grady, L. T., "Aminophylline", *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol 11, Ed K. Flory, New Jersey: Academic Press, 1982.
228. Gibaldi Milo, *Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik*, Çev: Gül Ayanoğlu, İstanbul: Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi, 1981.
229. Harrison, L. I., Mitra, A. K., Kehe, C. R., ve arkadaşları, "Kinetics of absorption of a new once-a-day formulation of theophylline in the presence and absence of food", *J. Pharm. Sci.*, 82, (1993), 644-648.
230. Brazier, J. L., Benchekroun, Y., Gillet, A., Andre, C., "Influence of hyperlipidic food on the kinetics of slow-release formulations of theophylline", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 37, (1989), 85-90.
231. West, R. J., Boehm, G., Dwyer, M., Williams, D. B., "Bioavailability of a new sustained-release theophylline capsule in fasted and non-fasted healthy subjects:

- Single and multiple dosing studies"; *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 11,(1990), 165-177.
232. Gai, M. N., Thielemann, A. M., Arancibia, A., "Evaluation of the effect of different kinds of food on the bioavailability of a sustained-release theophylline tablet", *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 31, (1993), 547-552.
 233. Lefebvre, R. A., Belpaire, F. M., Bogaert, M. G., "Influence of food on steady state serum concentrations of theophylline from two controlled-release preparations", *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 26, (1988), 375-379.
 234. Lohmann, A., Dingler, E., Sommer, W., "Influence of food on the bioavailability of theophylline from a sustained-release theophylline preparation", *Arzneim. Forsch./Drug. Res.*, 41 (II), (1991), 732-734.
 235. Maturu, P. K., Prasad V. K., Worsley, W. N., Shiu, G. K., Skelly, J. P., "Influence of a high fat breakfast on the bioavailability of teophylline controlled-release formulations: An in vitro demonstration of an in vivo observation", *J. Pharm., Sci.* 75, (1986), 1205-1206.
 236. Aiache, J. M., Pierre, N., Beyssac, E., Prasad, V. K., Skelly, J. P., "New results on an in vitro model for the study of the influence of fatty meals on the bioavailability of the theophylline controlled-release formulations", *J. Pharm. Sci.* 78, (1989), 261-263.
 237. Tada, H., Ishikawa, M., Sato, E., ve arkadaşları, "Influence of food on bioavailability from two controlled-release granules of theophylline", *J. Clin. Pharm. Therap.*, 14, (1989), 145-151.
 238. Jonkman, J. H. G., "Food interactions with sustained-release theophylline preparations", *Clinical Pharmacokinetics*, 16, (1989), 162-179.
 239. Vural, İ., Kaş, S., Hincal, A. A., "Teofilin", *Fabad Farm. Bil. Der.*, 14, (1989), 190-200.
 240. Simons, K. J., Frith, E. M., Simons, F. E. R., "Dissolution and bioavailability studies of whole and halved sustained-release theophylline tablets", *J. Pharm. Sci.*, 5, (1982), 505-510.
 241. Suskovic, S., Jurcic, B., Lenardic, A., "Evaluation of slow-release theophylline pharmacokinetics by fourier's harmonic analysis", *Agents-Actions-Suppl.*, 34, (1991), 149-55.
 242. Muir, J. E., Peiffer, G., Richard, M. O., ve arkadaşları, " Lack of effect of magnesium-aluminium hydroxide on the absorption of theophylline given as a pH-dependent sustained release preparation", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 44, (1993), 85-88.
 243. Betlach, C. J., Straughn, A. B., Meyer, M. C., ve arkadaşları, "The effect of raising gastric pH with ranitidine on the absorption and elimination of

- theophylline from a sustained-release theophylline tablets", *Pharm. Res.*, 8, (1991), 1516-1519.
244. Meyer, M. C., Straughn, A. B., Jarvi, E. J., ve arkadaşları, "The effect of gastric pH on the absorption of controlled-release theophylline dosage forms in humans", *Pharm. Res.*, 10, (1993), 1037-1045.
245. Steinijans, V. W., Sauter, R., Böhm, A., Staudinger, H., "Pharmacokinetic profile of a new sustained-release theophylline pellet formulation for once-daily evening administration", *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.*, 38 (II), (1988), 1241-1250.
246. Steinijans, V. W., Sauter, R., Jonkman, J. H. G., Schultz, H. U., Stricker, H., Blume, H., "Bioequivalence studies: Single vs multiple dose", *Int. J. Clin. Pharmacol, Ther. Toxicol.*, 27, (1989), 261-266.
247. The United States Pharmacopeia XXIII, Easton: Mack Publishing Co., 1995.
248. İkiz, F., Püsküllü, H., Eren, Ş., İstatistiğe Giriş, IVBaskı, İzmir: Fakülteler Kitap Evi, Barış Yayınları, 1996
249. Draper, N. R., Smith, H., *Applied Regression Analysis, Second Edition*, New York: John Wiley and Sons, 1981.
250. Açıkgöz, N., *Bilgisayar ve İstatistik*, İzmir : E.Ü. Ziraat Fakültesi Ofset Basım Evi, 1991.
251. Alpar, R., Öner, L., " Regresyon modellerinde artıkların incelenmesinin önemi ", *Fabad J. Pharm. Sci.*, (1990), 45-49.
252. Bolton, S., *Pharmaceutical Statistics*, 2 nd Ed., New York and Basel : Marcel Dekker, Inc. 1990.
253. Öner, L., Alpar, R., " Regresyon çözünmesi ", *Fabad Farm. Bil. Der.*, 13, (1988), 556-565.
254. Muluk, Z., Toktamış, Ö., Kurt, S., Karağaoğlu, E., " Deney düzenlemede İstatistiksel Yöntemler ", Ankara: Akademi Matbaası, 1985.
255. Öner, L., Alpar, R., " Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ", *Fabad Farm. Bil. Der.*, 15, (1990), 113-119.
256. Özensoy, E., *Teknolojik ve Bilimsel Araştırmalarda Modern Deney Tasarımcılığı ve Optimizasyon Yöntemleri*, Ankara : Maden Tetkik ve Arama Enstitüsü Yayınları, 1982.
257. Ferdous, A. J., Jalil, R., Islam, M. S., Begum, B., Faroogue, K. N., "Differential thermal analysis of polyethylene glycol and glycerol monostearate suppository bases containing theophylline", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, (1993), 1097-1102.
258. Bamba, M., Puisieux, J. P., Marty, J. P., Carstensen, J. T., "Release mechanisms in gel forming sustained release preparations", *Int. J. Pharm.*, 2, (1979), 307-315.

259. Bamba, M., Puisieux, J. P., Marty, J. P., Carstensen, J. T., "Physical model for release of drug from gel forming sustained release preparations", *Int. J. Pharm.*, 3, (1979), 87-92
260. Karasulu Y., Ertan G., Güneri T., "3³ factorial design based optimization of the formulation of nitrofurantoin microcapsules", *Pharmacy World and Sciences*, 18, (1996), 20-25.
261. Niskanen, T., Yliruusi, J., "Attrition of theophylline granules during drying in fluidized bed granulator", *Drug Made in Germany*, 36, (1993), 25-28.
262. Kormeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., "Mechanisms of potassium chloride release from compressed, hydrophilic polymeric matrices: effect of entrapped air", *J. Pharm. Sci.*, 72, (1983), 1189-1191.



ÖZGEÇMİŞ

1966 yılında İzmir' de doğdum. İlk öğrenimimi Karşıyaka Cumhuriyet İlkokulu' nda, Orta öğrenimimi Karşıyaka Ortaokulu' nda, Lise öğrenimimi ise İzmir Kız Lisesi' nde tamamladım. 1987 yılında E.Ü. Eczacılık Fakültesinden mezun oldum. 1988 yılında aynı Fakültenin Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak atandım. 1990 yılında Yüksek Lisansımı bitirip, Doktora öğrenimime başladım. 1993 yılında Doktora yeterlilik sınavını verdim. Halen E.Ü. Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir kız çocuk sahibiyim.