

**DİHİDRALAZİN SÜLFAT'IN MİKROKAPSÜLLENMESİ VE
MİKROKAPSÜLLERDEN HAZIRLANAN UZUN ETKİLİ
PREPARATLARIN ÇÖZÜNME HIZLARI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

UZMANLIK TEZİ

Ecz. Levent ÖNER

ANKARA - 1983

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİHİDRALAZİN SÜLFAT'IN MİKROKAPSÜLLENMESİ VE
MİKROKAPSÜLLERDEN HAZIRLANAN UZUN ETKİLİ
PREPARATLARIN ÇÖZÜNME HIZLARI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

UZMANLIK TEZİ

Ecz. Levent ÖNER

Rehber Öğretim Üyesi : Doç.Dr.H.Süheylâ KAŞ

ANKARA - 1983

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
I. KURAMSAL	2
I.1. MİKROKAPSÜLLEME	2
I.1.1. Tanımı.....	2
I.1.2. Mikrokapsüllemede Kullanılan Kaplama Maddeleri.....	2
I.1.3. Mikrokapsül Hazırlama Yöntemleri.....	3
I.1.3.1. Kimyasal Yöntemler.....	5
I.1.3.2. Fizikokimyasal Yöntemler.....	9
I.1.3.3. Mekanik Yöntemler.....	16
I.1.4. Mikrokapsüllerin Fizikokimyasal Özellikleri.....	19
I.1.4.1. Çeper Kalınlığı.....	19
I.1.4.2. Partikül Büyüklüğü.....	20
I.1.4.3. Geçirgenliği.....	20
I.1.4.4. Zeta Potansiyeli.....	21
I.1.4.5. Mekanik Özellikleri.....	22
I.1.4.6. Akış Özellikleri.....	22
I.1.5. Mikrokapsüllerin Uygulama Alanları.....	22
I.1.5.1. Stabilitenin Artırılması ve Atmosfer Koşullarından Korunması.....	22
I.1.5.2. Etki Süresinin Uzatılması.....	23
I.1.5.3. Geçimsizliklerin Giderilmesi.....	24
I.1.5.4. Tozların Akış Özelliklerinin Geliştirilmesi.....	24
I.1.5.5. Tad ve Koku Gizlenmesi.....	25
I.2. ÇÖZÜNME HIZI	25
I.2.1. Tanımı.....	25
I.2.2. Çözünme Hızı Kuramları.....	25
I.3. DİHİDRALAZİN SÜLFAT.....	29
I.3.1. Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikleri.....	29
I.3.2. Miktar Tayini Yöntemleri.....	29

I.3.3. Stabilite Çalışmaları.....	30
I.3.4. Farmakolojik Özellikleri.....	30
I.3.5. Piyasada Bulunan Preparatları.....	32
II. DENEYSEL	32
II.1. ARAÇ ve GEREÇLER.....	32
II.1.1. Kullanılan Maddeler.....	32
II.1.2. Kullanılan Aletler.....	33
II.2. YÖNTEMLER VE DENEYLER.....	35
II.2.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal İncelemeler.....	35
II.2.1.1. Etil Selülozün Standardizasyonu.....	35
II.2.1.2. Dihidralazin Sülfat'ın Standardizasyonu.....	36
II.2.1.3. Dihidralazin Sülfat'ın Stabilitesi.....	37
II.2.1.4. Dihidralazin Sülfat'ın Miktar Tayini.....	38
II.2.2. Mikrokapsül Yapımı.....	39
II.2.2.1. Koaservasyon = Faz Ayrışması İşlemi.....	39
II.2.2.2. Mikrokapsüllerin Özellikleri.....	40
II.2.3. Mikrokapsüllerden Tablet Formülasyonu.....	41
II.2.3.1. Dihidralazin Sülfat İçeren Mikrokapsüllerden Tabletlerin Basımı	41
II.2.3.2. Tabletlerde Yapılan Fiziksel Kontroller	43
II.2.4. İn Vitro çözünme Hızı Deneyleri.....	44
II.2.4.1. Deneyde Kullanılan Preparatlar.....	44
II.2.4.2. Çözünme Ortamı.....	46
II.2.4.3. Çözünme Hızı Hücresi.....	47
II.2.4.4. Deneyin Yapılışı.....	47
II.2.4.5. Verilerin Gösterilişi.....	47
III. BULGULAR	50
III.1. Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları.....	50
III.1.1. Dihidralazin Sülfat'ın Standardizasyonu.....	50

III.1.2. Dihidralazin Sülfat'ın Stabilité Deneýlerinin Bulguları...	54
III.1.3. Dihidralazin Sülfat'ın Miktar Tayini.....	58
III.2.1. Mikrokapsüllerin Özellikleri.....	58
III.3. Mikrokapsüllerden Hazırlanan Tabletleré Ait Bulgular.....	60
III.3.1. Tablet Kontrollerine İlişkin Bulgular.....	60
III.4. Çözünme Hızı Bulguları.....	63
III.4.1. Deneýlerin Tekrarlanabilirliđi.....	63
III.4.2. Çözünme Hızı Kinetiği.....	63
III.4.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	65
IV. TARTIŞMA	77
IV.1. Dihidralazin Sülfat'ın Stabilitesi.....	77
IV.2. Dihidralazin Sülfat'ın Miktar Tayini.....	78
IV.3. Dihidralazin Sülfat Mikrokapsüllerinin Formülasyonu.....	78
IV.4. Dihidralazin Sülfat Mikrokapsüllerinden Tablet Formülasyonu..	79
IV.4.1. Tabletlerin Sertliğinin Belirlenmesi.....	80
IV.4.2. Dağıtıcı Madde ve Oranlarının Belirlenmesi.....	80
IV.5. Çözünme Hızı.....	81
IV.6. Çözünme Hızı Kinetiği.....	83
V. Ö Z E T	88
SUMMARY	89
K A Y N A K L A R	90

Çalışmalarım sırasında karşılaştığım güçlükleri aşmamda, tezimle ilgili sorunların çözülmesinde her zaman desteğini gördüğüm, rehber hocam Sayın Doç.Dr. H. Süheylâ KAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bana bu araştırma olanağını sağlayan ve çalışmalarım sırasında devamlı desteğini gördüğüm Sayın Hocam Prof. Dr. A. Atillâ HINCAL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Araştırmamızda kullanılan dihidralazin sülfat'ı gönderen Ciba-Geigy Firması Türkiye yetkililerine, Avicel pH 101'i gönderen Eczacıbaşı ilaç Fabrikasına, bilgisayardaki işlemlerimin yürütülmesinde yardımlarından dolayı H.Ü. Bilgi İşlem Merkezi'nden Sayın Filiz NALÇACI, Sayın Tülay BAŞKAYA ve Sayın Ayşe KÜÇÜKYAVUZ'a, Sayın Yrd.Doç.Dr. Murat ŞUMNU'ya ve bölüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmam süresince bana destek olan ve pekçok şeyden özveride bulunan eşim Dr. Filiz ÖNER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ ve AMAÇ

Mikrokapsüller son yıllarda tedavide kullanılan farmasötik şekillerdendir. Farmasötik ve kimyasal maddelerin mikrokapsüllemesi ilk kez Green tarafından yapılmıştır (1,2). Mikrokapsüllemenin uygulama alanı oldukça geniş olmasına karşın mikrokapsüllerin farmasötik endüstrideki en önemli işlevi ilaçların uzatılmış, geciktirilmiş veya kontrollü salıverilmesine olanak vermesidir. Mikrokapsüller doğal tek hücrelere benzetilebilirler. İçteki çekirdek maddesini korurken bu maddenin inert, polimerik bir madde olan çeperden geçişini de kontrol ederler.

Yaklaşık 30 yıldan beri antihipertansif etkisinden dolayı yüksektonsiyon tedavisinde kullanılmaya başlanan dihidralazın sülfat'ın tablet ve dihidralazın methansülfat'ın enjeksiyonluk(3) farmasötik yapımlarının bulunup mikrokapsül tipi yapımlarının bulunmayışı, ayrıca salıverilme süresinin kısa oluşu bu araştırmada etken madde olarak seçilmesine neden olmuştur.

Bu araştırmanın amacı:

- a- Antihipertansif olarak kullanılan dihidralazın sülfat'ın salıverilme süresini uzatmak için mikrokapsüllerinin hazırlanması,
- b- Hazırlanan mikrokapsüllerden basılan tabletlerin dihidralazın sülfat'ın salıverilme hızını nasıl etkilediğinin araştırılması,
- c- İn vitro çözünme hızlarının tayini ve bu çözünme hızlarının hangi matematik modele uygunluk gösterdiğinin saptanmasıdır.

I. KURAMSAL

I .1. MİKROKAPSÜLLEME

I.1.1. Tanımı

Mikrokapsüller bir çekirdeğin bir çeperle kaplanmasıyla oluşan, bilim ve teknolojinin içiçe olduğu yeni bir ilaç şeklidir. Mikrokapsülü hazırlanacak etken madde, farmasötik şeklin çekirdeğini oluşturacağından " çekirdek maddesi" adını alır. Mikrokapsülleme ile çekirdek maddesi inert, polimerik bir madde ile kaplanır ki buna " çeper maddesi" denir. Mikrokapsülleme; bir katı, bir sıvı veya bir gazın inert polimerik madde ile ince bir film halinde kaplanmasıdır (4). Bir başka deyişle mikrokapsülleme; küçük miktarları ayrı ayrı koruyucu kaplamalar içerisine koyma yöntemi olarak da düşünülebilir (5). Mikrokapsülleme ilkesinin anlaşılması için şu öğelerin gözönüne alınması gereklidir; mikrokapsüllerin genel özellikleri, çekirdeğin doğası, kaplama maddesi, kaplanmış maddelerin salıverilmesi, salıverilme ve stabilite karakteristikleri ve mikrokapsülleme yöntemleri (6). Mikrokapsülleme, çekirdek maddesini atmosfer koşullarından korumak, kontrollü salıverilmesini sağlamak veya bir sıvıya yarıkatı özellik vermek için tasarımılanabilir (4).

1.1.2. Mikrokapsüllemeye Kullanılan Kaplama Maddeleri

Çeper maddesi olarak çeşitli inorganik ve organik maddeler kullanıldığı halde en çok kullanılanlar polimerik maddelerdir. Çeper maddesi, çekirdek maddesinin fiziksel özelliklerine ve çalışılmakta olan sistemin gereksinimlerine göre seçilir (6,7).

Mikrokapsülleme işleminde kullanılan kaplama maddeleri başlıca 4 grupta toplanır (8,9).

- 1) Suda çözünen polimerler
- 2) Suda çözünmeyen polimerler
- 3) Mumlar ve lipidler
- 4) Barsakta çözünen (enterik) polimerler.

İlaç endüstrisinde en çok kullanılan kaplama maddeleri Tablo 1'de görülmektedir.

I.1.3. Mikrokapsül Hazırlama Yöntemleri

Mikrokapsül hazırlama yöntemleri Kondo'nun (6) sınıflandırması esas alınarak üç ana grupta toplanmıştır. Bunlar kimyasal, fizikokimyasal ve mekanik yöntemlerdir. Bu ana yöntemler aşağıda gösterildiği şekilde kendi aralarında alt gruplara ayrılırlar.

I.1.3.1. Kimyasal Yöntemler

- Yüzeyler arası polimerizasyon yöntemi
- In situ polimerizasyon yöntemi
- Delik (Orifice) yöntemi

I.1.3.2. Fizikokimyasal Yöntemler

- Sulu çözeltiden faz ayrımı yöntemi
- Organik çözücünden faz ayrımı yöntemi
- Kompleks emülsiyon yöntemi
- Eriyebilir dispersiyon ve soğutma yöntemi
- Toz yatağı yöntemi

I.1.3.3. Mekanik Yöntemler

- Havada süspansiyonla kaplama (Wurster) yöntemi
- Püskürterek kurutma yöntemi
- Vakumda kaplama yöntemi
- Elektrostatik aerosol yöntemi
- Çok delikli merkezkaç yöntemi

Bu yöntemler sırasıyla; esası, yapılışı, kullanılan çekirdek ve çeper maddeleri açıklanarak anlatılacaktır.

TABLO 1: Mikrokapsülleme İşleminde En Çok Kullanılan Kaplama Maddeleri(8,9)

Polimer Cinsi	Örnekler
Suda çözünen polimerler	Jelatin Arap Zamkı Nişasta PVP CMC MC
Suda çözünmeyen polimerler	Etil selüloz Selüloz asetat Selüloz nitrat Poliamid (nylon) Silikonlar
Mumlar ve Lipidler	Parafin Karnauba Balık nefsi Balmumu Lauril alkol Setil alkol Stearil alkol Gliseril stearat Gliseril laurat Gliseril palmitat
Barsakta çözünen (enterik) polimerler	Şellak Selüloz asetat ftalat Selüloz asetat bütirat Selüloz asetat süksinat

I.1.3.1. Kimyasal Yöntemler

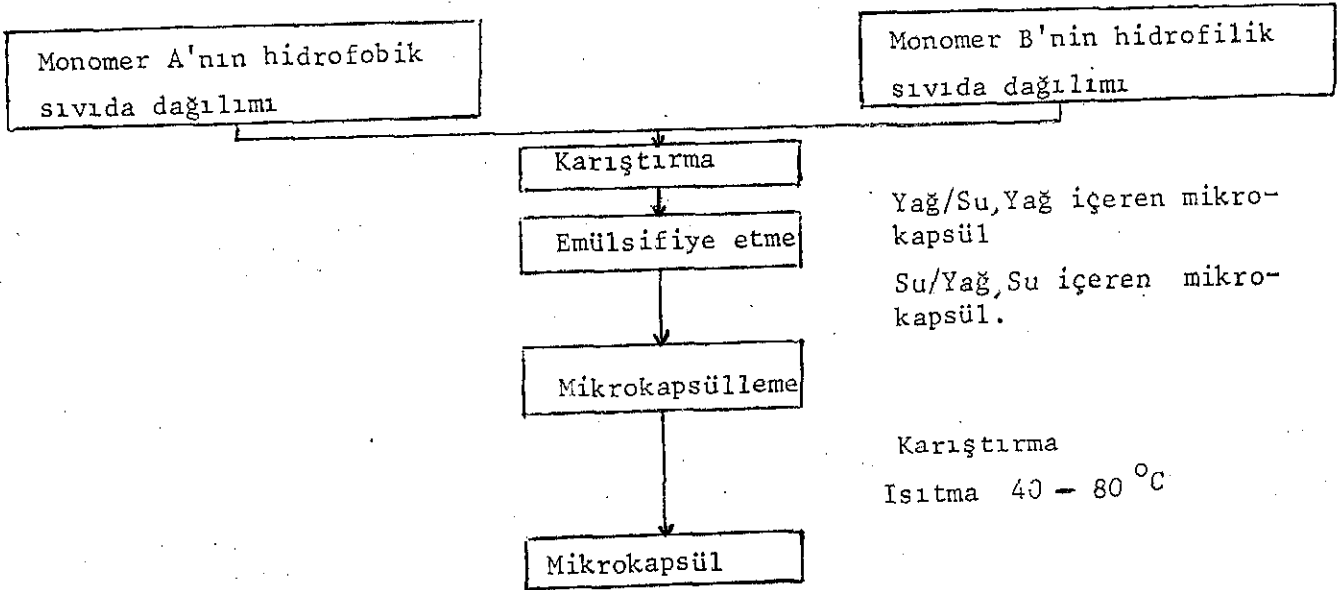
I.1.3.1.1. Yüzeyler Arası Polimerizasyon Yöntemi

Yüzeyler arası polimerizasyon yönteminden yararlanarak mikrokapsülleme süreci için patent uygulaması 1959 da IBM tarafından alınmıştır (6). Yüzeyler arası polimerizasyon karışmayan iki veya daha fazla sıvının ara yüzeyinde yer alan polimerizasyon demektir. Yüzeyler arası polimerizasyon süreci iki monomerden polimerizasyonla çeper oluşmasına bağlıdır. Monomerlerden biri organik fazda diğeri ise sulu fazda çözülmüştür (6,7,10).

En yeni mikrokapsülleme yöntemlerinden biri olan bu yöntemle, mikrokapsüller çekirdek maddesinin dispersiyon fazında emülsifiye edilmesi ve yalnız ısıtma ve çalkalamanın sürdürülmesi ile elde edilir (11,12).

Yüzeyler arası polimerizasyonla mikrokapsülleme şematik olarak Tablo 2'de gösterilmiştir (4,12).

TABLO 2: Yüzeyler Arası Polimerizasyon Yöntemi ile Mikrokapsüllemenin Şeması



Bu yöntemin üstünlüğü mikrokapsül özelliklerinin monomerlerin bileşimleri ile değiştirilebilmesidir. Yüzeyler arası polimerizasyon işleminde yüzeyler arası reaksiyondan başka; çekirdek maddesi ve monomerler veya katkı maddesi ile monomer arasındaki yan reaksiyon ve monomerin hidrolizi de mikrokapsüllemeyi önemli derecede etkiler (12). Yüzeyler arası polimerizasyonla hazırlanan

mikrokapsül büyüklüklerinde polimerizasyon koşullarındaki değişiklikler etkili olmuştur. Bu kısım partikül büyüklüğü başlığı altında incelenecektir.

Yüzeyler arası polimerizasyonla hazırlanmış mikrokapsüllerin genel özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1) Bir poliamid ve poliestere filmi oluşan bu yöntemde polikondenzasyon reaksiyonu ile hidroklorik asit salındığından asitle hemen değişen maddelerin mikrokapsüllemesi için uygun değildir (11).

2) Film oluşturma reaksiyonuna monomerin bir kısmı katılmadığından aşırı monomer kapsül içinde kalır. Su içeren kapsül hazırlanmasında film oluşturuucu monomer olarak işlevleri ve su tutucu özellikleri olan etilen glikol veya gliserin kombine halde kullanılır.

3) Genelde yüzeyler arası polimerizasyon reaksiyonu hızla yürür ve yarı geçirgen zara özgü fiziksel özellikleri olan çok ince bir film oluşur (13).

4) En son kapsül büyüklüğü, ilk monomerin dağılmış damlacık büyüklüğüne bağlıdır. Genel olarak kapsül büyüklükleri 1 µm.-birkaç mm. arasındadır (14).

Yüzeylerarası polimerizasyon yöntemi ile hazırlanan mikrokapsüllerde kullanılan çeper maddeleri; poliamid (nylon)(15-17), poliftalamid (18-22), polifenilester (23), kollodyon (10,11;24,25) dur.

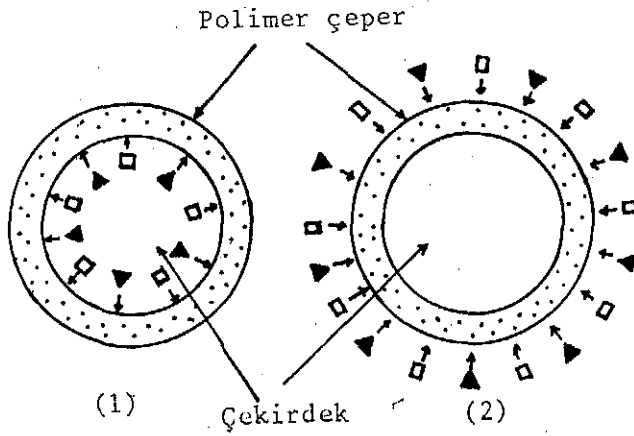
Yüzeyler arası polimerizasyon yöntemi ile hazırlanan mikrokapsüllerde kullanılmış olan çekirdek maddeleri ise; proteinler (11,26, 27), enzimler (10,28-30), sodyum pentobarbital (16), albümin (22), üre,ürik asit, kreatinin, glikoz, sakkaroz, asetil salisilik asit (25) tir.

I.1.3.1.2. İn Situ Polimerizasyonla Mikrokapsülleme Yöntemi

National Lead Co. tarafından geliştirilen (31) in situ polimerizasyonla mikrokapsülleme yönteminde monomer bileşeni ve katalizör hem çekirdek maddesi damlasının içinden hem dışından seçici olarak beslenir. Reaksiyon koşulları o şekildedir ki monomer çözünür olmakla beraber polimer çözünmez. Böylece polimer

çekirdek maddesi damlasının yüzeyinde görülür ve sonuçta ortaya çıkan polimer filmi çekirdek maddesinin yüzeyini kaplar.

İn situ polimerizasyonda mikrokapsülleme ortamı su, organik çözücü veya bir gazdan oluşur. Sistemlerin herbirinde oluşan polimer filmi ortamda çözünmemelidir (6). Çekirdek maddesi katı olduğunda, polimer filmi oluşturucu monomer ve katalizör mikrokapsülleme ortamında bulunurken, çekirdek maddesi sıvı olduğu zaman ise monomer ve katalizör hem çekirdek maddesi damlasında hem de mikrokapsülleme ortamında bulunur (6,12) (şekil 1).



ŞEKİL 1: İn Situ Polimerizasyonla Mikrokapsüllemenin Şekli

Monomer □

Katalizör ▲

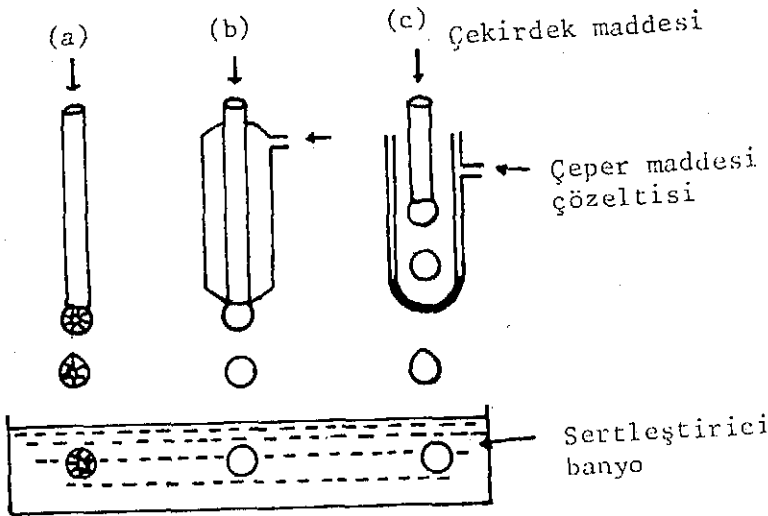
İn situ polimerizasyonla mikrokapsüllemeye kullanılan çeper maddeleri; poliamid, poliüre, poliüretan, polifenilester, epoksi reçine (12), üre-formaldehit, dimetilüre, melanin-formaldehit'dir (32).

Bu yöntemle hazırlanan mikrokapsüllerde kullanılan çekirdek maddeleri ise; demir oksit, üre, sodyum hidroksit v.b. dir (6).

I.1.3.1.3. Delik (Orifice) Yöntemi

Suda veya organik çözücüde çözünen polimerlerin kullanılabildiği delik yönteminde, başlangıç maddesi olan polimer, bir çözeltide çözündürülür, ortama sertleştirici ajan eklendiğinde polimer çözünmez ve film oluşturur. Polimerin sertleşmesi; inorganik iyonlar, aldehitler, nitrik asit veya izosiyanatlar gibi bir sertleştirici ajan kullanılarak sağlanır (6). Reaksiyon çok hızlı ilerlediğinden çekirdek maddesini içeren polimer çözeltisi sertleştirici ajan eklenmesinden önce delik yardımı ile tamamen şekillendirilmelidir. Bir delik bu gereksinmeyi karşıladığından bu yöntem " delik yöntemi" olarak adlandırılır. Burada mikrokapsüllemenin etkinliği deliğe ilişkin fiziksel parametrelere bağlıdır (6).

Delik yönteminde üç tip delik sistemi vardır: Birincisi bir tüp veya iğnedir (Şekil 2 a), ikincisi merkezleri aynı içiçe iki silindirden oluşmuş bir iğnedir (Şekil 2 b), üçüncüsü ise merkezleri aynı çift deliktir (Şekil 2 c).



ŞEKİL 2: Delik (Orifice) Yönteminin Şekli

Delik yönteminde kullanılan çeper maddeleri, sodyum aljinat, polivinil alkol, jelatin'dir (12).

Bu yöntemde kullanılmış olan çekirdek maddeleri ise, ilaçlar, vitaminler, parfümler, katalizörler, mineral yağları ve renklendiricilerdir (6,12).

I.1.3.2. Fizikokimyasal Yöntemler

I.1.3.2.1. Sulu Çözeltiden Faz Ayrımı Yöntemi

National Cash Register Co. (NCR) tarafından geliştirilmiş olan (6,31,33) bu yöntemde kapsül çeperinin oluşması için gerekli başlangıç maddesi suda çözünen bir polimerdir (4,6,7,12,31).

Sulu çözeltiden faz ayrımı yönteminden yararlanılarak dört tip mikrokapsülleme yapılabilir.

I.1.3.2.1.1. Kompleks Koaservasyon

İki zıt yüklü kolloidin birinin diğerini nötralle etmesine bağlı faz ayrımı yöntemidir. Bungenberg de Jong (34) tarafından kolloid kimyasına sokulan koaservasyon ifadesi, kolloidal maddelerin çözeltiden çöktürülmesi ya da flokülasyonudur.

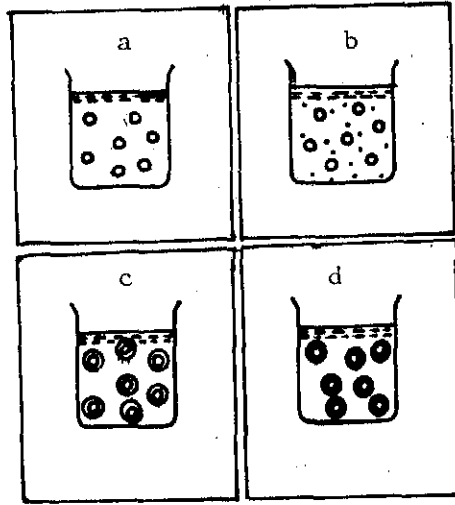
Koaservasyonla mikrokapsülleme dört basamaktan oluşmaktadır(4,35).

1)Kaplama maddesini içeren sıvı fazı sürekli faz, kaplanacak maddeyi dağılan faz olarak içeren sistemin kurulması, şekil 3 a.

2)Polimer çözeltisinin çözünü karakteristیکlerinin çeper maddesinin faz ayrışmasına neden olacak şekilde değişmesi, şekil 3 b.

3)Kapanacak dağılmış maddenin etrafında sıvı çeper maddesinin sürekli bir kaplama şeklinde yığılması, şekil 3 c.

4)Polimerik kaplama maddesinin sertleştirilmesi, şekil 3 d.



ŞEKİL 3: Koaservasyonla Mikrokapsül Hazırlama Yönteminin Genel Şeması (4,35)

≡≡≡ Sıvı taşıyıcı faz

● Kaplama maddesi

○ Çekirdek maddesi

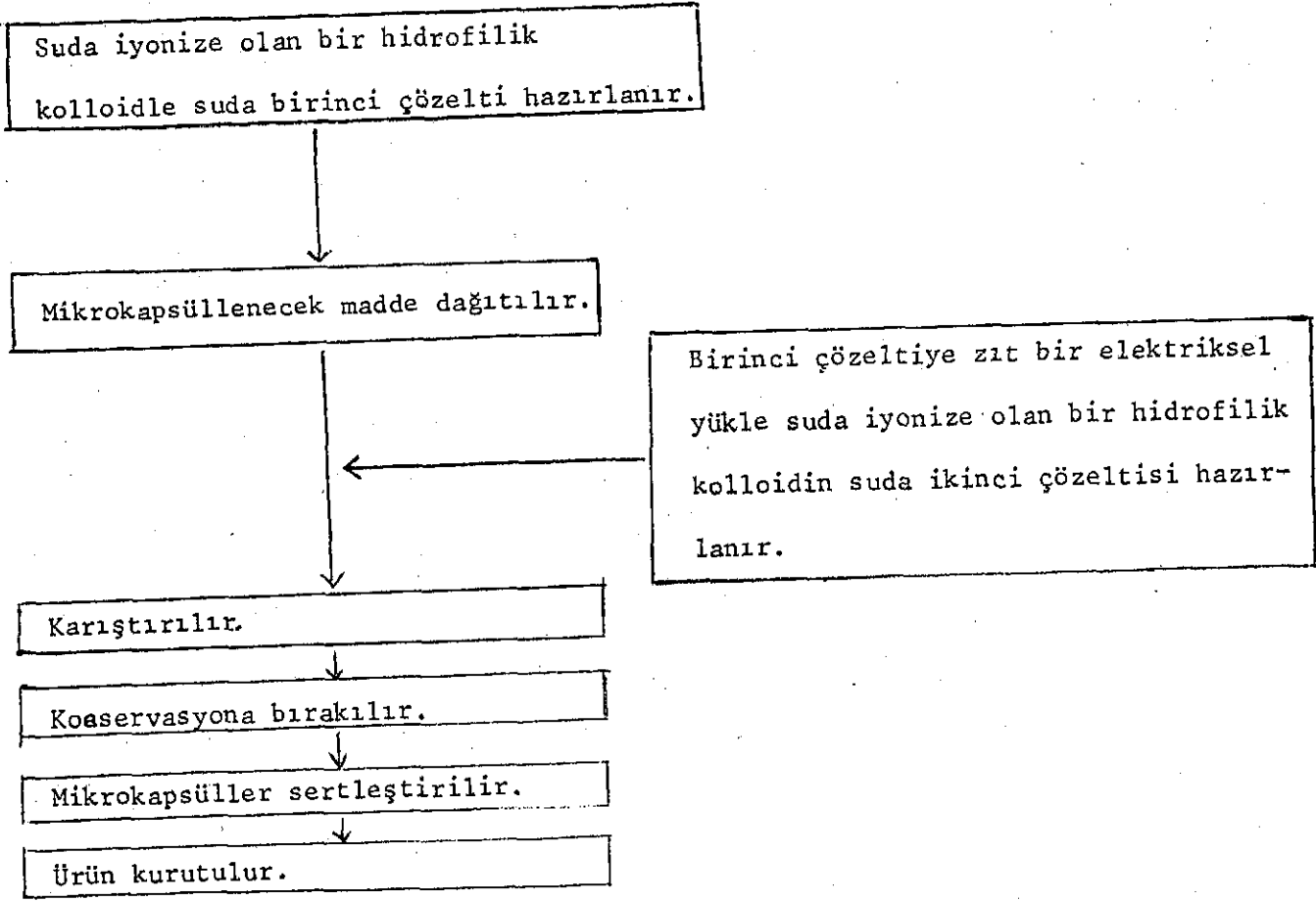
Koaservatların oluşum koşulları faz diyagramlarından yararlanılarak açıklanabilir (4,36,37).

Kompleks koaservasyonun pek çok karakteristiği olmakla beraber birinci derecede pH ya dayanır. Farklı elektrikle yüklü dağılmış iki hidrofilik kolloidi içeren sistemlerde oluşturulur. Örneğin, arap zıncı ve jelatin sistemlerinde kompleks koaservasyon sadece jelatinin izoelektrik noktasında olur (38-51). Bu yöntemle kapsülleme sulu bir çözeltide olduğundan çekirdek maddesi suda çözünmeyen katı, toz veya sıvıdır (6,35, 42, 43). Kompleks koaservasyonla mikrokapsüllemenin aşamaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Parametrelere bağlı olarak mikrokapsülleme yöntemleri seyreltme yöntemi, pH ayarlama yöntemi veya sıcaklık ayarlama yöntemi olarak sınıflandırılır (43).

Seyreltme yöntemi ile kapsüllemeye (2) sıcaklık 35-55 °C arasında pH 3,5-4 arasında sabit tutulur. Koaservasyon, konsantrasyonunun kontrolü ile sağlanır.

TABLO 3: Kompleks Koaservasyon Yöntemiyle Mikrokapsüllemenin Şeması (4)



PH ayarlama yöntemine göre kapsüllemeye (2) sulu Jelatin-arap zankı çözeltisinde sıcaklık 35°C nin üzerinde, konsantrasyon % 4 ün altında iken PH yaklaşık nötr'dür. Asetik asitle PH düşürülünce koaservasyon görülür.

Sıcaklık ayarlama yöntemine göre kapsülleme; polimer konsantrasyonu ve PH optimum koaservasyon koşullarına ayarlanırsa dasıcaklık oda sıcaklığının altında, tercihan 10°C nin altında tutulur. Kapsülleme bu kütleyi bir çekirdek maddesi ile karıştırma ve sıcaklığı yükseltme ile başlar(6). Koaservat miktarı ve bileşimi, yalnız, PH, sıcaklık, sistemin konsantrasyonundan değil sistemde bulunan tuzdan da etkilenir(38).

Kompleks koaservasyonla mikrokapsüllemeye en çok kullanılan çeper maddeleri; jelatin ve arap zankıdır(2,40,42,52).

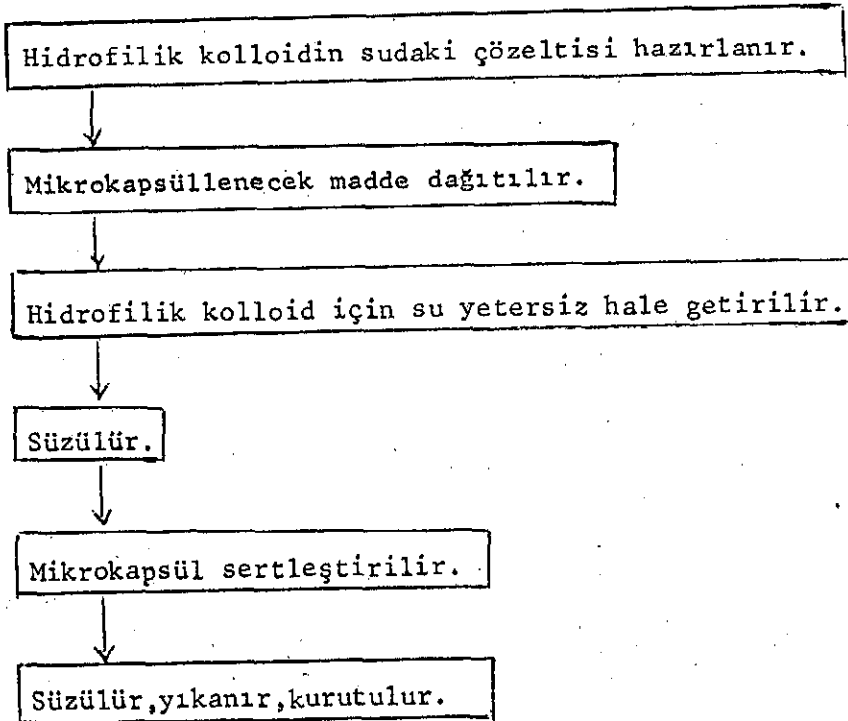
Kompleks koaservasyonla mikrokapsülü hazırlanmış olan çekirdek maddeleri; sülfametoksazol(52), pentobarbitürik asit(43,53), stearil alkol(39,40), undesenovanilamid(44) dir.

I.1.3.2.1.2. Basit Koaservasyon

NCR tarafından geliştirilmiş olan basit koaservasyon, kuvvetli hidrofilik bir maddenin, kolloid çözeltisine eklenmesini içeren bir süreçtir(1). Bu eklenen madde, biri kolloidal damlacıklar bakımından zengin, diğeri ise fakir olan 'iki faz oluşmasına neden olur. Bu süreç özellikle hidrasyona bağlıdır ve asıl gereksinmesi total sistemin bir kısmında suyun yetersiz kılınmasıdır (54). Örneğin, sulu jelatin çözeltisine tipik hidrofilik maddeler olarak alkol veya sodyum sülfat eklendiğinde faz ayrışması oluşur ve jelatin çöker. Uygun bir çekirdeği içeren uygun koşullar sağlandığında mikrokapsüller oluşabilir (5,6).

Basit koaservasyonla mikrokapsülleme işlemi Tablo 4'de görülmektedir(4).

TABLO 4: Basit Koaservasyon Yöntemiyle Mikrokapsülleme İşlemi (4)



Bu yöntemle, mikrokapsüllenecek çekirdek maddesi su ve alkolde çözünmelidir (7).

Basit koaservasyonda kullanılmış olan çeper maddesi jelatin (55-62) dir.

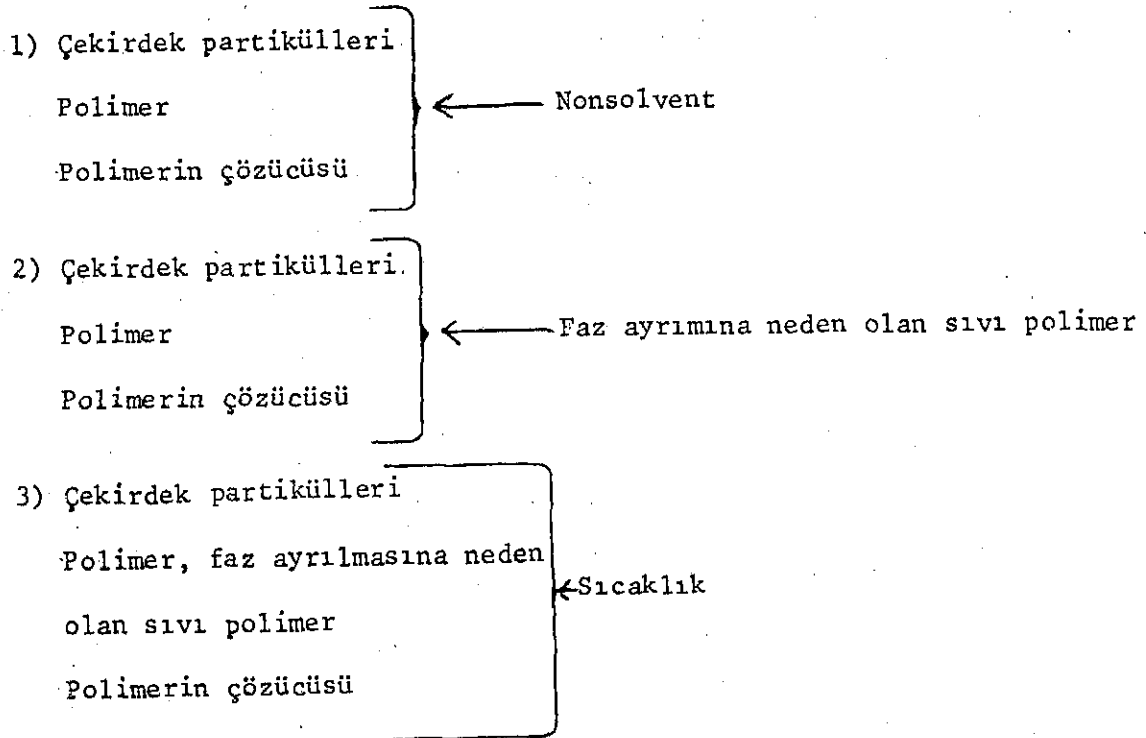
Basit koaservasyonla mikrokapsülü hazırlanmış maddeler ise; Sülfamerazin (56), riboflavin, prokain penisilin G, karbon tetra klorür, balık yağı, hint yağı (63), sülfadiazin (64), klofibrat(65) ,sulfizoksazol (66) dur.

Sulu çözeltiden faz ayrımı yönteminden yararlanılarak yapılan diğer mikrokapsülleme yöntemleri ise; tuz etkisiyle çöktürme (Salting-out) olayının bir sonucu olarak polimerin ayrıldığı tuz koaservasyonu ve sulu çözelti sisteminin pH'sını değiştirerek bir polimerin çöktürülmesi veya çözünmezleştirilmesidir.

I.1.3.2.2. Bir Organik Çözücüden Faz Ayrımından Yararlanılarak Mikrokapsülleme.

Upjohn Şirketinin (6) öne sürdüğü bu yöntemde bir polimerin organik çözeltisi mikrokapsülleme ortamı olarak kullanılır. Polimer yoğun bir polimer fazı halinde çekirdek maddesini sararak kapsül çeperi oluşturur ve ayrılır.

Bir organik çözücüden faz ayrılmasına dayalı yöntemler üç grupta incelenir (6).



Bu yöntemlerden en çok kullanılanlardan biri üçüncü yöntem olup etkin maddemiz olan dihidralazin sülfat'ın mikrokapsülü de bu yöntemle hazırlanmıştır.

Suda çözünen etken maddelerin mikrokapsüllemesi için çok kullanılan bu yöntemde; 600 ml. siklohekzan üç boyunlu bir balona konur. Sıcaklık termostatlı su banyosu yardımıyla 50°C ye yükseltilir. 560 devir/dak. hızla çalışan mekanik karıştırıcı ile sistem sürekli karıştırılır.

Hazırlanacak çekirdek: çeper oranına göre etil selüloz eklenip, sıcaklık 20 dakikada 70°C ye yükseltilir. 1 saat 80°C de bekletilir. Termostat kapatılır, karıştırma sürdürülür, sistem oda sıcaklığına geldiğinde sertleşen mikrokapsüller süzgeç kağıdından süzülür, 30°C de kurutulur (67).

Organik çözücülerde çözünen pek çok polimer çeper oluşturucu madde olarak kullanılabilir (6). En çok kullanılan çeper maddesi etil selülozdur (67,68).

Bu yöntemle mikrokapsüllemeye çekirdek maddeleri ise; sodyum fenobarbital, potasyum fenetisilin ve sodyum salisilat'tır (67-69).

I.1.3.2.3. Kompleks Emülsiyon Yöntemi

Bu yöntemde hem su hem de uçucu yağ kapsülleme ortamı olarak kullanılabilir. Çeper oluşturucu madde ile çekirdek maddesi karışımı ortamda damlacıklar halinde dağıtılır. Bunu izleyerek uçucu dispersiyon ortamı sıvı damlacıklarından kapsül çeperi oluşturmak üzere uzaklaştırılır.

Daha çok sulu çözeltileri mikrokapsüllemeye kullanılan bu yöntem, su içinde yağ tipi emülsiyon oluşumunu ve sulu damlacıkların kapsüllemesini içerir.

Su ile karışmayan ve sudan yüksek buhar basıncı ve kaynama noktası olan çözücü içinde çeper oluşturucu polimer çözülür. Sonra sulu bir çözelti halindeki çekirdek maddesi çözeltide su/yağ emülsiyonu oluşturmak üzere dağıtılır. Ayrıca bir koruyucu kolloid içeren sulu çözelti kapsülleme çözeltisi olarak hazırlanır ve çalkalayarak eldeki dağılıma eklenir ve kompleks emülsiyon oluşturmak üzere, [(su/yağ) /su] dağıtılır. Polimer çözeltisi ısıyla, düşük basınçta veya çözücü ekstraksiyonu ile kurutulunca polimer dağılmış su fazını kaplar ve mikrokapsüller oluşur.

Çeper maddeleri olarak stirenin homopolimerleri ve kopolimerleri, vinil klorür, viniliden klorür, vinilesterler, vinil eter, akrilik asit esterleri, poliesterler, poliüretanlar, poliamidler, etil selüloz ve selüloz asetat sayılabilir (6).

Bu yöntemle enzimler, aspirin, hemoglobin ve fotoğraf emülsiyonları (13) mikrokapsüllendiği gibi, sulu çözeltiler, sulu dağılımlar ve katı tozlar da mikrokapsüllenebilirler (6,13).

Kapsülleme ortamı olarak, koruyucu kolloidin sulu çözeltisi kullanılır. Örneğin % 0,5-5 jelatin içeren sulu çözeltiler, polivinil alkol, hidroksi etil selüloz, hidroksi propil selüloz kullanılabilir (6).

I.1.3.2.4. Eriyebilir Dispersiyon ve Soğutma Yöntemiyle Mikrokapsülleme (6)

Mumsu bir maddenin ısıya karşı davranışından yararlanılarak mikrokapsülleme yapılan bu yöntem üç grupta incelenebilir:

- 1) Sıvı ortamda kapsülleme
- 2) Bir gaz içinde kapsül oluşumu
- 3) Bir delikten yararlanılarak kapsül oluşumu

1) Sıvı Ortamda Kapsülleme

Eriyebilir dispersiyon yöntemi olarak adlandırılan bu yöntem N C R tarafından geliştirilmiştir. Zayıf çözücü özelliklerine sahip inert sıvı taşıyıcı, kapsülleme ortamı olarak kullanılır. Çeper oluşturucu olarak davranan mumsu madde ile çekirdek maddesi inert sıvı taşıyıcıda dağıtılır. Taşıyıcı, mumsu maddenin erime derecesinden yüksek bir sıcaklıkta eritilir. Bu işlemde sıvı taşıyıcı, mumsu madde ve çekirdek maddesi birbirleriyle karışmazlar ve her biri yüksek sıcaklıkta dayanıklıdır. Sistem çalkalanarak oda sıcaklığına soğutulduğunda mumsu madde katılaşır ve çekirdek maddesinin çeperini mikrokapsül oluşturmak üzere çevreler.

En çok kullanılan çeper maddeleri; polietilen ve parafindir.

Suda çözünen çekirdek maddeleri (6,13) örneğin; aspirin, sodyum bikarbonat gibi maddeler bu yöntemle mikrokapsüllenebilir.

2)Gaz İçinde Kapsülleme

Çekirdek maddesinin sıvılaştırılmış mumlu maddedeki dağılımı havada püskürtülür veya çekirdek maddesi ile katı mumun karışımı ince toz edilir, sıcak gaz akımında dağıtılır ve partiküllerin yüzeyinin eriyerek şekle girmesi sağlanır.

3)Delikten Yararlanarak Kapsülleme

Bu yöntem, çeper oluşturucu maddenin erimesi ve katılaşması şeklinde basit bir olaya dayanır.

I.1.3.2.5. Toz Yatağından Yararlanarak Mikrokapsülleme Yöntemi (6)

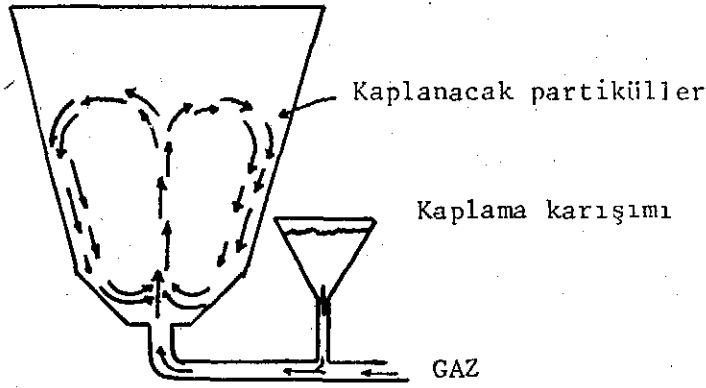
Degussa Şirketi tarafından bulunan ve geliştirilen toz yatağı yöntemi, çekirdek maddesi, çeper oluşturucu madde ve bir çözücü kullanılıp kullanılmamasına göre gruplandırılır. Bu yöntemle diğer yöntemlerde elde edilenlere göre daha büyük(yaklaşık 1 mm) partiküller elde edilir. Yöntemde kullanılan inert toz çözücüde çözünmemelidir. İnert toz mekanik olarak çeper içine dolgu maddesi olarak gömülür ve böylece filmi zorlar, ayrıca inert toz çözücüyü absorbe eder ve damlacıkların kuruma hızını artırır. Bu yöntemi etkileyen önemli fiziksel ölçütler, çeper oluşturucu maddenin çözücüde çözünme hızı ve ıslanma hızı ile damlatılan sıvının viskozitesidir.

Bu yöntemde kullanılan çeper oluşturucular, selüloz asetat ftalat, jela-tin, kazein, dekstrin ve glikoz gibi maddelerdir.

I.1.3.3. Mekanik Yöntemler

I.1.3.3.1. Havada Süspansiyonla Kaplama (Wurster)Yöntemi

Havada süspansiyon yöntemi bu yöntemi bulan Dale E. Wurster'in adından dolayı genelde Wurster yöntemi olarak bilinir. Bu yöntemde çekirdek maddesinin tozu bir akışkanlaştırıcı yatak kullanarak havada süspande edilir. Daha sonra çekirdek maddesi üzerinde kapsül çeperini oluşturacak kaplama çözeltisi püskürtülür(4,6,9) (Şekil 4).



ŞEKİL.4: Wurster Yöntemi ile Kaplama Apareyinin Şeması(4)

Bu yöntemde kullanılan çeper maddeleri; metil selüloz, etil selüloz, balmumu, stearil, alkol, gliseril stearatlar, selüloz asetat fitat (9) dır.

Havada süspansiyonla mikrokapsülleme yönteminde kullanılan çekirdek maddeleri katı özellikte maddelerdir. Caldwell ve Rosen (70) d- Amfetamin sülfat pelletlerini bu yöntemle kaplamışlardır.

I.1.3.3.2. Püskürterek Kurutma Yöntemiyle Mikrokapsülleme

Bu yöntemde çekirdek maddesi çözündürülmüş çeper maddesinde dağıtılır. Bu karışımın sıcak hava akımına püskürtülmesi ile çeper maddesinin çözücüsü uçurulur. (9, 71, 72). Bu yöntemde çekirdek ve çeper maddelerini içeren başlangıç çözeltisinin bileşim ve özellikleri ile püskürterek kurutucunun mekanik yapısı önemlidir (6). Püskürterek kurutma, mikrokapsül etrafındaki filmin sertleştirilmesine dayanan yöntemlerden biridir. Sertleştirme polimerizasyon veya polikondenzasyonla yapılır (73). Püskürterek kurutma özellikle ısıya duyarlı maddelere uygulanır. Isı alışverişi o kadar ani olurki enzimler gibi ısıya dayanıksız maddeler ciddi bir parçalanma olmaksızın mikrokapsüllenebilir (6). Bu yöntemde kullanılan suda çözünen çeper maddeleri suda çözünmeyen veya karışmayan çekirdek maddelerini püskürterek kurutma ile kaplar.

Kullanılan çeper maddeleri: Suda çözünenler; jelatin, arap zankı, suda çözünmeyenler; etil selüloz, selüloz asetat'tır (6).

Parfümler, yiyecekler ve bazı ilaçların (74) çekirdek maddesi olarak kullanıldığı görülmektedir.

I.1.3.3.3. Vakumda Kaplama Yöntemi

Mikrokapsülleme için çok az kullanılan bu yöntem U.S.A. Milli Araştırma Şirketi tarafından metallerin vakumda buharlaştırılarak depozisyonu için geliştirilmiş olup eczacılıkta kullanılmayan bir yöntemdir (6).

I.1.3.3.4. Elektrostatik Aerosol Yöntemi (6)

Illinois Teknoloji Enstitüsü tarafından geliştirilen bu yöntemin ilkesi zıt yükle yüklenmiş çekirdek ve çeper maddesini havaya bir atomizerle püskürtmek ve elektrostatik çekimle bağlanmalarını sağlamaktır. Bu yöntemle iyi bir mikrokapsülleme için çekirdek ve çeper maddeleri, birbirleriyle karışabilmeli, eşit büyüklükte olmalı, çeper maddesi çekirdek maddesini ıslatmalı, çeperin yüzey gerilimi çekirdekten küçük olmalı, tüm maddelerin iletkenliği $10^{-3}-10^{-6}$ ohm⁻¹ cm⁻¹ olmalıdır. Ayrıca, zıt yüklü parçacıkların çarpışma hızını optimize etmek için atomizerin püskürtme hızı ve yönü iyi kontrol edilmeli, bağlanmayı arttırmak için partikül sayısı her cm³ boşluk hacminde 10^4-10^5 den fazla olmamalı ve apareyde 5-50 kv'lık doğru elektrik akımı kaynağı kullanılmalıdır.

Bu yöntemde dört tip çeper oluşturucu kullanılır; oda sıcaklığında katı özellikteki mumlar, çözücü uçarak film oluşturan bir polimer çözeltisi, gaz bir katalizörle kaplama yeteneği olan sıvı polimerler ve çeperdeki bir monomer ile çekirdekteki ikinci bir monomer arasında elektrostatik bağlanmadan sonra poliadisyon veya polikondenzasyonla oluşan bir polimerdir. Gliserin bu yöntemle mikrokapsüllemiştir.

I.1.3.3.5. Çok Delikli Merkezkaç Yöntemi

Bu yöntemle mikrokapsülleme de kullanılan aygıtın çevresinde küçük

delikler olup, döner bir silindirden oluşmuştur. İç bölümünde, zıt yönde dönen bir tabla vardır. Kaplanacak madde, hızla dönmekte olan tablaya gelir, burada küçük parçacıklara ayrılır, hızla gelen partiküller, kaplama maddesiyle kaplanarak merkezkaç kuvveti nedeniyle deliklerden dışarı çıkarlar (9).

I.1.4. Mikrokapsüllerin Fizikokimyasal Özellikleri

Mikrokapsüllerde incelenen fizikokimyasal özelliklerin başlıcaları; çeper kalınlığı, partikül büyüklüğü, geçirgenliği, zeta potansiyeli, mekanik özellikler ve akış özellikleridir. Bu özelliklerin açıklaması aşağıda sırasıyla verilmiştir.

I.1.4.1. Çeper Kalınlığı

Mikrokapsüllerin tekdüze, düzgün yüzölçümlü ve küresel parçacıklar oldukları varsayılarak ince çeperli mikrokapsüller için ortalama çeper kalınlığı aşağıdaki eşitlikte verilmiştir (39).

$$\text{Çeper Kalınlığı} = \frac{\text{Geri Kazanılan Çeper Maddesi Hacmi}}{\text{Mikrokapsüllenenmiş Parçacıkların Yüzey Alanı}} \quad (\text{Eşitlik - 1})$$

Çeper kalınlığının ölçümü için başka eşitlikler de verilmiştir (15, 75, 76).

Çeper kalınlığı difüzyon hızını etkileyen faktörlerden biridir ve kalınlık arttıkça geçirgenlik azalır (15, 67).

Çekirdek: çeper oranı değiştirilerek mikrokapsüllerden etken maddenin salıverilme hızı ve miktarı ayarlanabilir (77). Çekirdek: çeper oranı azaldıkça çeper kalınlığının artmasından dolayı salıverilme gecikir. Jalsenjak ve arkadaşları (67), etil selüloz mikrokapsüllerinden fenobarbital sodyum salıverilmesinde in vitro olarak bu durumu kanıtlamışlardır.

Jelatin-arap zamkı mikrokapsüllerinde jelatin-arap zamkının başlangıç oranı 1:1 ise elde edilen kapsüllerin çeperlerindeki oran başlangıçtakinden farklıdır. Başlangıçta oran 1:2 ise kapsül çeperi sonuçta arap zamkına oranla

daha zenginleşir (6). Jenkins ve Florence (78) yüzeyler arası polimerizasyonla hazırlanan mikrokapsülleri elektron mikroskopunda incelediklerinde polimer matriksde ince bir zardan söz edilmeyeceğini çünkü yüzeyin girinti ve çıkıntıları boyunca sürekli bir tabakayla kaplı olduğunu bildirmişlerdir.

I.1.4.2. Partikül Büyüklüğü

Çoğu mikrokapsüllerin büyüklüğü 5 μm -500 μm arasında olmasına karşın 1 μm veya daha küçük ve 5000 μm veya daha büyük mikrokapsüller hazırlamak olasıdır (79).

Çekirdek maddesinin mikrokapsülden salıverilmesi mikrokapsül büyüklüğünün bir fonksiyonudur.

Mikrokapsül büyüklüğünün artmasıyla salıverilme geciktirilmiştir (60).

Mikrokapsüllerin büyüklüğü, mikrokapsül hazırlamada kullanılan yöntemlere göre değişeceği gibi (4) yöntemlerdeki değişikliklerden de etkilenir. Örneğin yüzeyler arası polimerizasyonla hazırlanan mikrokapsüllerin büyüklüklerini; emülsiyon oluşum koşulları (10), organik tuzlar (19), polimerizasyon koşullarının değişmesi (17) gibi faktörler etkilemişlerdir. Polimerizasyon hız ve derecesini düşüren sıcaklık azalması veya monomer konsantrasyonunun azalması gibi faktörler mikrokapsül büyüklüğünde artışa neden olmuştur (17). Ortama alkil radikali içeren kısa zincirli tuzlar eklendiğinde mikrokapsül büyüklüğü büyük ölçüde artmıştır (19).

I.1.4.3. Geçirgenliği

Mikrokapsüllerde anahtar sözcüklerden en önemli bir tanesi kontrollü salıverilmedir. Salıverilme; sıcaklık, basınç ve kapsül çeperinin çözünme hızından (80) ve çeper kalınlığı ile partikül büyüklüğünden (68) etkilenir. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda mikrokapsüllerin gözenekli (poröz) yapıda oldukları gösterilmiştir (78, 81-83).

Chang ve arkadaşları (25), 207 μm çapında naylon mikrokapsüllerden üre,

kreatin, kreatinin, ürik asit, glikoz, sakkaroz ve salisilik asit geçişini araştırmışlar ve zardan hızla geçtiklerini görmüşler ve elde ettikleri sonuçlardan geçirgenlik katsayısı hesaplamışlardır. Yarı geçirgen mikrokapsüllerin geçirgenlik verileri mikrokapsüllerin enzim tedavisinde, detoksifikasyonunda veya yararsız ürünlerin geri alınmasında mümkün olan uygulamaları için öncüdür. Bu veriler mikrokapsüllerin kullanılması ve kaplanmış maddenin etki kinetiklerinin çalışılması için de esastır.

Çekirdek maddesinin mikrokapsülden bırakılması hem çekirdek: çeper oranının hem de mikrokapsül büyüklüğünün bir fonksiyonudur (67). Jalsenjak ve arkadaşları (84) mikrokapsül yüzeyindeki büyük boşlukların salıverilmeye önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Çeperden etken maddenin difüzyonu etken maddenin salıverilmesinde önemli bir kontrol basamağıdır. Etken maddenin salıverilmesi formülasyondaki küçük değişikliklerden büyük ölçüde etkilenmektedir (41).

I.1.1.4. Zeta Potansiyeli

Mikrokapsüllerin zeta potansiyelini ölçmek elektroforetik özelliklerini saptamada önemli bir yoldur (20). Zeta potansiyeli ölçmenin amaçlarından biri mikrokapsül süspansiyonlarının stabilizasyonunda elektroforetik özelliklerin önemli bir ölçüt olmalarıdır (85). Ayrıca koaservatların ve mikrokapsüllerin elektroforetik özelliklerini etkileyen ölçütlerin açıklanması ve zeta potansiyel değişikliklerinin ölçülmesi koaservasyon işlemini elektroforetik olarak göstermektedir (52). Shiba ve arkadaşları (20) sulu polielektrolit çözeltilerini içeren mikrokapsüllerin elektroforetik davranışlarını geniş olarak incelemişlerdir. Anot ve katoda giden mikrokapsüller, kapsüllenmiş polielektrolit yük işaretine göre hareket ederler (20, 22). Mikrokapsüllenmiş poliyonların zıt yüklü iyonları mikrokapsülün yarı geçirgen zarı arasından dışarı difüze edilir ve mikrokapsülün etrafında çift tabaka oluşur. Dispersiyon ortamının iyonik gücünün

artması ile zeta potansiyelin azaldığı gösterilmiştir (20).

Zeta potansiyel başlangıçta mikrokapsüllenmiş polielektrolit konsantrasyonu arttıkça artar. Polielektrolit konsantrasyonunun daha ileri artışı ile seviyede bir düşüş eğilimi görülür. Mikrokapsüllenmiş poliyonlar mikrokapsül membranının yüzeyine adsorbe olur. Başlangıçta polielektrolit konsantrasyonundaki artış, adsorbe olan poliyon miktarında artışa neden olur, böylece mikrokapsüllerin zeta potansiyeli yükselir (20, 21). Bütün bunlar göstermiştir ki polielektrolitlerin sulu çözeltilerini içeren mikrokapsüllerin hareket yönleri mikrokapsüllenmiş polielektrolitin elektrik yükünün işaretine göre saptanmıştır (21).

Mikrokapsüllerin zeta potansiyeli Smoluchowski eşitliğiyle hesaplanırsa da (20), Smoluchowski eşitliği yüzey iletkenliğinin ihmal edildiği durumlarda uygulanabilir (21).

I.1.4.5. Mekanik Özellikleri

Mikrokapsüllerin mekanik özellikleri ile ilgili çalışmalar çok az olup, Chang ve arkadaşları (10) mikrokapsüllerin cam tüpten akışını hidrostatik basınç altında incelemişlerdir.

I.1.4.6. Akış Özellikleri

Sulu mikrokapsül süspansiyonlarının akış özellikleri üzerinde, damardan kan akışının özelliklerini belirlemede yardımcı olması amacı ile çalışılmıştır. Akış özellikleri hakkında çok az bilgi vardır.

I.1.5. Mikrokapsüllerin Uygulama Alanları

Mikrokapsüller ilaç endüstrisinde ve diğer alanlarda uygulanan yeni bir ilaç şekli olup, ilaç endüstrisindeki en önemli uygulama alanı ilaçların etki süresinin uzatılması ve stabilitenin artırılmasıdır.

I.1.5.1. Stabilitenin Artırılması ve Atmosfer Koşullarından Korunması

İlaçların parçalanması genel olarak oksijen, ısı ve nemden ileri gelir.

Yıllardan beri çeşitli vitaminlerin parçalanmaya karşı mikrokapsüllemesi stabilizasyon için iyi bir örnektir (9). El-Egakey ve arkadaşları (48) ferro-sülfat'ın mikrokapsüllemesi ile stabilitesinin arttığını göstermişlerdir. El-Sayed ve arkadaşları (46) kloramfenikol'un mikrokapsüllemesi ile stabilitesinin artacağını ileri sürmüşlerdir. Vitamin A palmitat oksijen ve neme duyarlıdır. Bunun önlemek için mikrokapsülü hazırlanmıştır (86). Askorbilmonostearat'ın havada oksidasyonla parçalanması mikrokapsüllemesi ile azaltılmıştır (87).

I.1.5.2. Etki Süresinin Uzatılması

Günümüzde mikrokapsülleme uygulama alanlarından en önemlilerinden biridir. Mikrokapsüllemiş çekirdek maddesinin salıverilmesinden sorumlu birçok mekanizma vardır. Salıverilme mekanizmalarından biri çeperin; basınç, zor veya aşındırma kuvvetlerinden biri ile kırılmasıdır. Diğer mekanizmalar enzimatik olarak geçirgenlik değişikliklerini kapsar. Ayrıca salıverilme inert kaplamada (örneğin; etil selüloz) ortam sıvısının difüzyonu veya sızması ile sağlanır.

Salıverilme hızı, çeperin ekstraksiyon sıvısına karşı geçirgenliğine, eğer varsa çeperin çekirdek maddesini geçirgenliğine, çekirdek maddesinin çözünme hızına, çeper kalınlığına ve çeper zarının iki tarafındaki konsantrasyon farkına bağlıdır (9).

Hazırlanan mikrokapsüller genellikle süspansiyon veya jel halinde verilirler (88), ancak daha uzun, sürekli salıverilme sağlamak için dağılmayan tablet daha iyi formülasyondur (89). Nixon ve arkadaşları (89) sodyum fenobarbital'in etil selüloz mikrokapsüllerinden *in vitro* salıverilmesini çalışmışlar ve mikrokapsülleri hem süspansiyon hem de tablet halinde vermişlerdir. Salıverilme için gereken sürenin tablet şeklinde önemli derecede uzadığını göstermişlerdir. Jalsenjak ve arkadaşları (67) sodyum fenobarbitalin etil selüloz mikrokapsüllerinden *in vitro* salıverilmesine çekirdek: çeper oranı ve mikrokapsül büyüklüğünün etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre çekirdek: çeper oranının azalması ile

çekirdek: çeper oranı değişmeyen büyük mikrokapsüller, küçüklere göre içeriğini daha yavaş salıvermiştir.

Jalsenjak ve arkadaşları (90) sodyum fenobarbital mikrokapsüllerinden, Alpar (91) potasyum fenetisilin mikrokapsüllerinden farklı basınçlarda hazırlanan tabletlerin farklı salıverilme gösterdiğini bildirerek, basıncın artırılması ile salıverilmenin gecikeceğini göstermişlerdir. Sülfametizol ve 5-Florourasil'den uzun etki sağlamak için bir depo sisteminden yararlanılmıştır. Önce ilaçlar selüloz asetat matrikslerde dağıtılmış, daha sonra faz ayırma yöntemiyle mikrokapsüllenmişlerdir (92). Sülfametizol, 5-Florourasil ve doksorubisin'in etil selüloz-polilaktik asit mikrokapsülleri hazırlanmış ve polilaktik asit miktarı arttıkça daha uzun salıverilme yarı ömrü elde edilmiştir (93). Diazepam sulu dispersiyon tekniğiyle stearik asit, balmumu, karnauba mumu, setil alkol, polivinil alkol, PEG 4000 ve kombinasyonları kullanılarak mikrokapsüllenmiştir. In vitro çözünme hızı çalışmaları diazepam'ın 8-10 saat boyunca tekdüze bir salıverilme gösterdiğini ortaya koymuştur (94).

Salib ve ark. (95), selüloz triasetat polimeri kullanarak hazırladıkları sülfadiazin mikrokapsüllerinin, uzun etki sağladığını göstermişlerdir. El-Sayed (96) suda çözünen ilaçların uzun etkili preparatlarının hazırlanması için yararlı bir mikrokapsülleme yöntemi geliştirmiştir ve klorfeniramin ile antazolin hidroklorürün uzun etkili preparatını hazırlamıştır.

I.1.5.3. Geçimsizliklerin Giderilmesi

Birbirleriyle reaksiyona giren maddelerin ayrılması bu maddelerin bütün partiküllerinin kaplanmasıyla mümkündür (9). Aspirin ile klorfeniramin maleat birbirleriyle geçimsiz iki maddedir, bunların mikrokapsüllemesi ile geçimsizlikleri giderilmiştir (86).

I.1.5.4. Tozların Akış Özelliklerinin Geliştirilmesi

Direkt basınçla tablet hazırlama ekonomik ve kısa sürede sonuca varılan bir tablet hazırlama yöntemi olduğundan, tozların mikrokapsüllemesi ile akıcılık

özelliği artar ve doğrudan tablet basma olanağı doğar (9). Mikroapsüllemiş tozların akış özelliklerinin iyi olması nedeniyle, sert jelatin kapsüllere doldurulması kolaydır (97).

I.1.5.5. Tad ve Koku Gizlenmesi

Mikroapsülleme ile acı tadın giderilmesi mümkün olduğundan parasetamol'un kötü tadı mikroapsülleme ile gizlenmiştir (98). Ayrıca meprobamat, kazein, efedrin, B vitamini, aspirin gibi maddelerin kötü tadı mikroapsülleme ile gizlenmiştir (9, 86).

I.2. ÇÖZÜNME HIZI

Bu bölümde çözünme hızı tanımı ve kuramları çok kısa olarak verilmiştir.

I.2.1. Tanımı

Bir maddenin bir sıvıda birim zamanda çözünebilen miktarına o maddenin " Çözünme Hızı ", bir katının birim yüzeyinden birim zamanda çözünerek sıvıya geçen miktarına o maddenin " İntrinsik Çözünme Hızı " denir (99).

I.2.2. Çözünme Hızı Kuramları

Fick kanunu (1855), Fourier'nin (1822) ortaya koyduğu kanunun özel bir şekli olup, çözünen bir katının çözeltiliye geçme hızını ifade eder.

$$-\frac{ds}{dt} = D.A. \frac{dc}{dx} \quad (\text{Eşitlik- 2})$$

ds= Katı ilaç miktarı değişimi

dt= Belirli zaman değişimi

D = Difüzyon katsayısı

A = Difüze olduğu alan

dc= Konsantrasyon değişimi miktarı

dx= A yüzeyine dikey olarak geçiş uzaklığı değişimi

Noyes ve Whitney (100) çözünme hızında difüzyonun önemi üzerinde durmuş, katı maddeyi çevreleyen sıvı çemberinin çok ince olduğunu ve karıştırmakla sıvının her tarafında bunun aynı olacağını öne sürmüşlerdir. Katı maddenin bu ince tabakadan geçiş hızına, çözünme hızının bağlı olduğu görüşünü savunmuşlardır.

Nernst ve Brunner (101,102) difüzyon katsayısı ile bulunan sabitelerle çözünen maddenin ilişkisini sayısal olarak saptamaya çalışmışlardır.

Hixson ve Crowell (103) çözünme hızının konsantrasyon ve yüzey alanına bağımlı olduğunu savunarak küp kök kanununu geliştirmişlerdir.

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = k_4 \cdot t \quad (\text{Eşitlik-3})$$

k_4 : Çözünme hızı sabiti

W_0 : Başlangıçtaki madde miktarı

W : t anında kalan madde miktarı

Parrott ve arkadaşları (104) ise, bu denkleme çözünen parçacığın şeklini de eklemişlerdir.

Dankwerts (105)'e göre katı-sıvı arayüzeyine çözücü paketcikleri yerleşir ve bu paketcikler difüzyonla katıyı alarak yeni çözücü paketcikleri ile yer değiştirirler.

Langenbucher (106) kolon yöntemi ile dağılmayan granülelerin çözünmesini incelemiş ve çözünmeyen madde miktarının, t zamanı ile değiştiğini aşağıdaki eşitlik ile göstermiştir.

$$\left(\frac{m_t}{m_0} \right)^{1/3} = 1 - \frac{t}{T} \quad (\text{Eşitlik - 4})$$

Burada;

m_t : t zamanında çözünmeden kalan ilaç miktarı

m_0 : Kolona konmuş olan ilaç miktarı

t : Zaman

T : Çözünmenin tamamlanması için geçen süre

Ağabeyoğlu (107), Langenbucher eşitliğinin grafiğe geçirilmesi sonucu elde edilen parabolik eğride t'nin üssünün bir'den farklı olması halinde doğru haline getirilebileceğini ileri sürmüştür.

Matriks tabletlerde etken maddenin çıkışını ilk inceleyen T. Higuchi'ye (108) göre, tekdüze olmayan veya granüler sistemden etken maddenin çıkışı düz bir yüzeyden tek yönlü çıkış şeklinde olup, bu durum aşağıdaki eşitlik ile ifade edilmiştir.

$$Q = \sqrt{\frac{DE}{\tau} (2A - \epsilon C_s) C_s t} \quad (\text{Eşitlik-5})$$

Q : Birim yüzeyden t zaman sonra salıverilen ilaç miktarı

D : İlacın çözücüdeki difüzyon katsayısı

ϵ : Matriks gözenekliliği

τ : Matriks içindeki kılcal sistemin " tortuosity"

(= eğri bükürlük) katsayısı (yaklaşık değeri:3)

A : İlacın matriks içinde birim hacimdeki total miktarı

C_s : İlacın, çözelti içindeki çözünürlüğü

t : Zaman

Etken maddenin pellet tipi preparattan üç boyutlu çıkışı yine T.Higuchi (108) tarafından incelenmiş ve bu çıkış aşağıdaki eşitlik ile ifade edilmiştir.

$$1-3\left(\frac{a^1}{a_0}\right)^2 + 2\left(\frac{a^1}{a_0}\right)^3 = \frac{6 D K C_s t}{\tau a_0^2} \quad (\text{Eşitlik-6})$$

a_0 : Pelletin çapı.(Difüzyonun başladığı anda etken maddenin bulunduğu ilaç şeklinin yarıçapı)

a^1 : t anında, henüz pelletten dışarı çıkmış olan etken maddenin bulunduğu alanın yarıçapı

Diğer değerler eşitlik-5'deki gibidir.

Lapidus ve Lordi (109), hidrofilik polimeri matriks olarak taşıyan tabletlerle yaptıkları çalışmada etken maddenin çözünme hızının salıverilme hızı üzerinde etkili olduğunu savunarak, sızma tipi salıverilme mekanizmasının yalnız dışarı doğru difüzyona bağlı olmadığını, aynı zamanda maddenin tablet matriksinden eliminasyonu ile ilgili porozitedeki değişikliğe de bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar eşitlik-5'deki ilaç konsantrasyonu ile porozite arasında doğrusal bir ilişki olduğunu ileri sürerek, matriksin başlangıç porozitesinin ihmal edilmesiyle aşağıdaki eşitliği öne sürmüşlerdir.

$$\frac{W_r}{t^{\frac{1}{2}}} = W_0 \left(\frac{S}{V} \right) \sqrt{\frac{D.K.C_s}{\tau} (2-KC_s)} \quad (\text{Eşitlik-7})$$

W_r : t zamanında salıverilen ilaç miktarı

W_0 : Doz

S : Etkili difüzyon alanı

V : Matriksin etkin hacmi

K : $A (= \frac{W_0}{V})$

Diğer değerler eşitlik-5'deki gibidir.

Lapidus ve Lordi ayrıca polimerin hidrasyonla şiştiğini ve eşitlik-7'deki V 'nin tablet hacminden çok büyük olduğunu, tablet yüzeyinde oluşan hidrate polimer filminin yüzeyinin düz olmayıp konveks olduğunu ileri sürmüşlerdir.

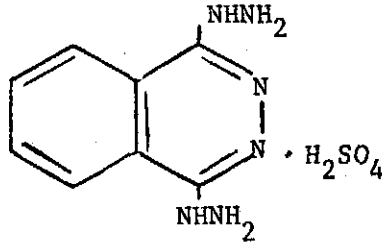
Filmin lateral genişlediğini göstermiş ve S ; etkili difüzyon alanı kavramını savunmuşlardır. Ayrıca eşitlik-7'deki K 'nın ilacın birim ağırlığı ile yer değiştirmiş hidrate polimer fraksiyonu olarak yorumlanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Touitou ve Donbrow (110), metil selülozu matris olarak taşıyan klorfeniramin maleat, sodyum salisilat, sodyum benzoat, tetrakain, potasyum fenoksimetil penisilin tabletlerinde çözünme hızı çalışmaları yapmışlar, Lapidus ve Lordi eşitliğine çözünme hızı kinetiklerinin uygunluk gösterdiğini saptamışlardır.

1.3. DİHİDRALAZİN SÜLFAT

1.3.1. Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikleri

Dihidralazin sülfat 1,4- Dihidrazinoftalazin kimyasal yapısında bir madde olup, kapalı formülü $C_8H_{10}N_6 \cdot H_2SO_4$, açık formülü ise aşağıdaki gibidir (111).



ŞEKİL 5: Dihidralazin Sülfat'ın Açık Formülü

Molekül ağırlığı 288,29, kokusuz, sarımsı iğne şeklinde kristallerdir. Erime derecesi 245°C olup, 1 gramı yaklaşık 300 ml suda çözünür(112). Alkol, kloroform, metilalkolde çözünmez. Işıktan korunarak saklanmalıdır (113).

1.3.2. Miktar Tayini Yöntemleri

Dihidralazin sülfat için literatürde az sayıda miktar tayini yöntemi olup bunlardan bir kısmı titrimetrik yöntemlerdir (114,115). Diğer miktar tayini yöntemleri ise kolorimetrik yöntemler olup (116,117) araştırmamızda amonyum molibdatla oluşturduğu renkten faydalanılarak kolorimetrik miktar tayini uygulanmıştır (117).

I.3.3. Stabilite Çalışmaları

Dihidralazin sülfat distile suda ve pH 7 (McIlvaine tamponu)'de, oda sıcaklığında 48 saat dayanıklıdır. En dayanıklı olduğu pH, pH 4'dür (118).

Dihidralazin sülfat'ın pH 8 McIlvaine tamponundaki çözeltisinin stabilitesi kaynar su banyosunda zamana karşı incelenmiş ve gittikçe dihidralazin sülfat miktarının azaldığı gösterilmiştir (118). Dihidralazin sülfat'ın 0,1 N hidroklorik asitte stabilite çalışmalarına literatürde rastlanmamıştır.

I.3.4. Farmakolojik Özellikleri

Dihidralazin sülfat antihipertansif özellikte olup doğrudan düz kas gevşetici etkisi ile arteriyolleri genişleterek periferik damar direncini düşüren bir ilaçtır. Ağır ve orta dereceli yüksek tansiyon hallerinde kullanılabilir(119).

Dihidralazin sülfat'ın insandaki metabolizması hakkında çok az şey bilinir. Elde doğrudan bir kayıt olmamasına rağmen metabolizmasının N-asetilasyonla olacağına inanılmaktadır (120).

Dihidralazin sülfat'ın miktar tayini için çok sayıda yöntem yayınlanmasına karşın hiçbiri plazmadaki değişmemiş ilacın miktar tayini için uygulanabilir değildir. Dihidralazin sülfat da, hidralazin hidroklorür gibi (121) aldehit ve ketonlarla hidrazonlar oluşturur ve bunun plazmada ve idrarda biyojenik karbonil bileşikleri ile olması beklenir.

Dihidralazin sülfat için özgül miktar tayin yöntemlerinin geliştirilmesi, kan alındıktan sonra ilacın hemen ekstrakte edilmesini gerektirecektir. Bunu da değişmemiş ilaca özgül ölçüm izleyecektir. Bu nedenle de farmakokinetik çalışmalarında olumlu bir adım atılamamıştır (121).

Dihidralazin sülfat beta adrenerjik blokörlerle kullanıldığı zaman etkinliğinin ve vazodilatör ilaçların kabul edilebilirliğinin artması nedeni ile beta adrenerjik blokörlerle birlikte kullanılır (122-125).

Günlük 12,5-150 mg'a kadar değişen bölünmüş dozlarda kullanılır (113).

I.3.5. Piyasada Bulunan Preparatları

Türkiye'de yalnız başına dihidralazin sülfat içeren müstahzar yoktur. Rezerpinle kombine halde bulunduğu müstahzar Adelphan[®], rezerpin ve hidrokloriazid'le kombine halde bulunduğu müstahzar ise Adelphan-Esidrex[®] dir. Yalnız başına dihidralazin sülfat içeren ve Türkiye'de bulunmayan müstahzarlar ise, Nepresol[®], Pressalin[®] dir. Adelphan[®] ve Adelphan-Esidrex[®], 10 mg dihidralazin sülfat, Nepresol[®] ise 25 mg dihidralazin sülfat içerir (3). Dihidralazin sülfat'ın uzun etkili preparatı ise yerli ve yabancı ilaç piyasasında yoktur.

II.DENEYSEL

II.1. Araç ve Gereçler

II.1.1.Kullanılan Maddeler

Alkol	T.C.Tekel İdaresi
Amonyak	Merck
Amonyum Molibdat	Merck
Asetik asit	Merck
Aseton	Merck
Avicel pH 101	F M C Corp.Marcus Hook, Philadelphia
Dihidralazin sülfat	Ciba Geigy
Diklorometan	Merck
Disodyum fosfat $\cdot 12 H_2O$	Panreac
Etil asetat	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Kieselgel HF 254	Merck
Kloroform	Merck
Laktoz	Merck
Metanol	Merck
Metil etil keton	Riedel
Nişasta	Çapamarka
Parafin likit	Merck
Potasyum bromür	Merck
Siklohekzan	Merck
Sitrik asit $\cdot H_2O$	Merck
Sodyum asetat $\cdot 3H_2O$	Merck
Toluen	May and Baker
Etil selülöz	Hercules

II.1.2. Kullanılan Aletler

Bpektrofotometre (U.V.)	Model DB-GT Beckman, çift ışınlı
Spektrofotometre küveti	Bausch and Lomb., QS 10 mm
Yazıcı	Beckman 10" recorder
Elektrikli duyarlı terazi	Mettler H 20
Viskometre	Ubbelohde (k=0,1002)
Spektrofotometre (I.R.)	Perkin-Elmer, Model 457
Erime derecesi tayin aygıtı	Thomas Hoover Capillary M.P.App.
Termostatlı Laboratuvar	
Çalkalayıcısı Tip L 88-1	Gerhardt
Elekler ve elek çalkalayıcısı	Endecott
Mikroskop	Karl Kaps
Kromatografi tankı	Camag
Plak çekme aleti	Unoplan (Shandon)
Hamilton enjektör	Unimetrics-Corporation 10 μ l
U.V. lambası (Tip 29200)	Camag
Spektrofotometre (U.V.)	Bausch and Lomb, Spektronik 700
Termostatlı su banyosu	Braun
Devir sayıcısı	Griffin
Termometre	Jenaer Glaswerk Schott and Gen. Malnz.
Üç boyunlu balon	Duran Schott, Quickfit
Kronometre	Park
Mekanik karıştırıcı	Heidolph RZR-1
pH metre	Emaf- EM 78X
Tablet makinası	Erweka AR 400, type Korsch
Sertlik tayin aleti	Monsanto
Kumpas	NKS, Nippon Sokutei

Roche friabilatör

Dener Fizik Aletleri, İstanbul

U.S.P. Dağılma aleti

Dener Fizik Aletleri, İstanbul

Filtre

Schleicher and Schüll

Zar Süzgeç tutucusu

Millipore Swinnex-13

Sepet (Basket G45)

Thomas

Etüvler

Kotterman, Elektro-mag

II.2. YÖNTEMLER ve DENEYLER

Bu bölümde, araştırmamızda uygulanan yöntemler ve yapılan deneyler anlatılacaktır. Araştırmamızdaki deneyler dört grupta toplanmaktadır:

a. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneyler

Bu kısımda, kullanılan maddelerin bilinen özellikleri kontrol edilecek, bilinmeyenler ise araştırılacaktır.

b. Mikrokapsülleme Deneyleri

Çeper maddesi olarak etil selüloz kullanarak koaservasyon=faz ayrışması yöntemi ile dihidralazin sülfatın mikrokapsülü hazırlanacak, farklı çekirdek: çeper oranlarının etkisi karşılaştırılacaktır.

c. Mikrokapsüllerden Tablet Formülasyonu

Bu bölümde, farklı çekirdek: çeper oranındaki farklı büyüklükteki mikrokapsüllerden tablet hazırlanacak ve çözünme hızına tablet hazırlarken eklenen yardımcı maddelerin etkisi incelenecektir.

d. "In vitro" Çözünme Hızı Deneyleri

Farklı çekirdek: çeper oranına ve partikül büyüklüğüne sahip mikrokapsüllerden, mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerden ve piyasa tabletinden etken maddenin salıverilmesi karşılaştırılacak ve çözünme hızının hangi matematik modele uyduğu tartışılacak ve bulgular istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

II.2.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal İncelemeler

Bu bölüm, kaplama maddesi olan etil selüloz ve etken madde dihidralazin sülfat'ın standardizasyonunu kapsamaktadır.

II.2.1.1. Etil Selülozun Standardizasyonu

II.2.1.1.1. U.V. Spektrumu

Etil selülozun alkoldeki çözeltisi 212 nm'de maksimum absorbanans vermiştir.

II.2.1.1.2. Viskozitesi

80:20 (Toluen:Alkol) karışımındaki % 5 (a/a) çözeltisinin viskozitesi 25°C 'de Ubbelohde viskometresi ile 6,39 cp olarak bulunmuştur. Bu değer NF XIII ile uyum içindedir (126).

II.2.1.2. Dihidralazin Sülfat'ın Standardizasyonu

II.2.1.2.1. U.V. Spektrumu

Dihidralazin sülfat'ın U.V. spektrumu 350-200 nm aralığında çekilmiştir. Dihidralazin sülfat'ın sudaki 3×10^{-5} M çözeltisinin U.V. spektrumu $\lambda = 220$ ve 312 nm'de maksimum absorbanans vermişlerdir.

II.2.1.2.2. I.R. Spektrumu

Dihidralazin sülfat'ın I.R. spektrumu $4000-250 \text{ cm}^{-1}$ aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir.

II.2.1.2.3. Erime Noktası Tayini

Bir miktar dihidralazin sülfat kılcal bir tüp içine yerleştirilmiş ve erime derecesi tayin aygıtı ile erime noktası saptanmıştır.

II.2.1.2.4. Çözünürlüğünün Saptanması

Çözünürlük deneyleri; 100 devir/dakika'da 24 saat, $25 \pm 0,1$ °C'de çalkalayıcıda yapılmıştır. Çözücü olarak, su, pH 4 asetat tamponu, sikloheksan, kloroform, parafin likit, diklorometan, metil etil keton kullanılmıştır. İn vitro çözünürlük hızının tayininde $37 \pm 0,1$ °C'deki pH 4 asetat tamponu kullanıldığından $37 \pm 0,1$ °C de pH 4 asetat tamponu içinde de çözünürlüğüne bakılmıştır.

II.2.1.2.5. Partikül Büyüklüğü Saptanması

Dihidralazin sülfat'ın partikül büyüklüğü dağılımı, optik mikroskop ile yapılmıştır. Parafin likit içinde dihidralazin sülfat tek düze dağıtırılmıştır. Yaklaşık olarak 1000 partikül sayılarak, ortalama partikül büyüklüğü saptanmıştır.

II.2.1.2.6. Dağılım Katsayısı

Dihidralazin Sülfat'ın organik çözücü/su dağılım katsayısı hesaplanmasında, su fazı olarak pH 4 asetat tamponu, organik çözücü fazı olarak araştırmamızda kullanılan çözücülerden olan siklohekzen ve kloroform seçilmiştir.

Dihidralazin sülfat'ın pH 4 asetat tamponundaki çözeltisinden 10 ml alınarak, üzerine 10 ml siklohekzen ve kloroform eklenmiştir. Deney tüplerine konarak sıkıca kapatılan bu karışımlar 24 saat $37 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ 'de çalkalanmıştır. Tüp-teki madde santrifüje edilmiş ve su fazında miktar tayini yapılarak madde konsantrasyonu bulunmuştur.

Organik çözücü/su dağılım katsayısı;

$$k_d = \frac{C_1 - C_2}{C_1} \quad (\text{Eşitlik-8})$$

Eşitlik-8'den hesaplanmıştır. Burada;

C_1 = Etken maddenin su fazındaki konsantrasyonu

C_2 = Etken maddenin deney sonunda su fazında kalan konsantrasyonu

II.2.1.3. Dihidralazin Sülfat'ın Stabilitesi

II.2.1.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Dihidralazin sülfat'ın suda, 0,1 N HCl'de, pH 4 asetat tamponunda ve pH 8 McIlvaine tamponunda yeni hazırlanmış çözeltileri, 2, 15, 20 gün bekletilmiş çözeltileri ile kaynar su banyosunda (96°C) 15, 30, 60, 120 dakika tutulan % 0,1 a/h çözeltileri, Kieselgel HF₂₅₄ ile kaplanmış plaklara 2 µl uygulanmıştır. Plaklar kurutulduktan sonra; Toluen:Aseton:Etil Asetat:Metanol:Amonyak (70:15:15:10:2) çözücü sistemi içinde 30 dakika sürüklenmiş, kurutulmuş ve U.V. lambası altında 254 nm'de lekeler incelenmiştir.

II.2.1.3.2. Hazırlanan Mikrokapsüllerde Dihidralazin Sülfat'ın Tanınması

Hazırlanan farklı çekirdek: çeper oranındaki ve partikül büyüklüğündeki 150 mg mikrokapsüle 10 ml kloroform eklendikten sonra, 25 ml pH:4 asetat tamponu ile 10 defa ekstre edilmiştir. Elde edilen 250 ml dihidralazin sülfat çözeltisi II.2.1.3.1.'de anlatıldığı biçimde ince tabaka plaklarına uygulanmış ve Rf değeri, toz dihidralazin sülfat'ın Rf değeri ile karşılaştırılmıştır.

II.2.1.3.3. İsviçre'de Bulunan Nepresol[®] (Ciba-Geigy) Tabletlerinde Dihidralazin Sülfat Tanınması

Toz edilen tabletlere II.3.1.3.2'de anlatılan ekstraksiyon yöntemi uygulanmış ve II.3.1.3.1.'de anlatılan şekilde ince tabaka plaklarına uygulanmış ve Rf değeri, toz dihidralazin sülfat'ın Rf değeri ile karşılaştırılmıştır.

II.2.1.4. Dihidralazin Sülfat'ın Miktar Tayini

Issopoulus P.B. nin (117) dihidralazin sülfat için verdiği kolorimetrik miktar tayin yöntemi % 0,05 amonyum molibdat yerine % 0,1 (a/h), sulu ortamda pH:4,5 yerine de pH:4 asetat tamponu kullanılarak modifiye edilmiştir.

pH:4 asetat tamponundaki 4×10^{-5} M dihidralazin sülfat çözeltisinden 5 ml alınmış üzerine 5 ml % 0,1 (a/h) amonyum molibdat eklenmiş ve 450-200 nm arası U.V. spektrumu taranmıştır. 325 ve 385 nm'de λ_{max} vermiştir. 385 nm'de köre karşı, hazırlanan dihidralazin sülfat'ın pH:4 asetat tamponundaki çözeltilerinin absorbansları okunmuş, standart eğri yardımıyla mikrokapsül ve tabletlerdeki dihidralazin sülfat miktarı hesaplanmıştır. Kör olarak eşit miktarlarda pH:4 asetat tamponu ve amonyum molibdat (% 0,1 a/h) karışımı kullanılmıştır.

II.2.1.4.1. Standart Eğri

Dihidralazin sülfat'ın pH:4 asetat tamponu içinde, 50×10^{-5} M konsantrasyondaki stok çözeltisinden hareketle; 1×10^{-5} , 2×10^{-5} , 3×10^{-5} , 4×10^{-5} , 5×10^{-5} ,

6×10^{-5} , 7×10^{-5} , 8×10^{-5} , 9×10^{-5} M konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden 5 ml alınarak, üzerine 5 ml % 0,1 (a/h) amonyum molibdat eklenmiş ve 385 nm'de absorbanları köre karşı okunarak, ortalama absorptivite (3) değeri 5876 bulunmuştur. Bulunan değerlerin Lambert-Beer kanununa uygunluğu gösterilmiştir. Doğrunun denklemi, doğrusallıktan ayrılış önem kontrolü, interseptin ve eğimin hataları, güvenilirlik sınırları hesaplanmıştır. pH 4 asetat tamponundaki dihidralazin sülfat'ın standart eğrisi şekil 11'de verilmiştir.

II.2.2. Mikrokapsül Yapımı

Dihidralazin sülfat'ın mikrokapsülleri, organik çözücünden faz ayrışmasına dayalı yöntemle hazırlanmıştır. Suda çözünen etken maddelere uygulanan bu yöntemde polimerin organik çözücüdeki çözeltisine etken madde eklenerek sıcaklık değişimi ile faz ayrışması sağlanarak mikrokapsüller hazırlanmıştır.

II.2.2.1. Koaservasyon=Faz Ayrışması İşlemi

Jalsenjak ve arkadaşları (67) tarafından geliştirilen bu yöntemde sıcaklık değişimi ile organik çözücünden koaservasyon=faz ayrışması işlemi 3 boyunlu 1 litrelik balonda yapılmıştır. Cam karıştırıcı balonun ortasına yerleştirilmiş, karıştırma hızı 560 devir/dakika'da sabit tutulmuştur (şekil 6). Çeper maddesi etil selüloz, 50°C 'deki sikloheksana eklenmiş ve 20 dakikada ısı 70°C 'ya çıkarıldıktan sonra dihidralazin sülfat eklenmiştir. Sıcaklık 75 dakika 80°C 'ye getirilmiş ve sistem bir saat 80°C 'de bekletilmiştir. Bu süre sonunda balon oda sıcaklığına gelene kadar soğutulmuştur. Oluşan mikrokapsüller süzülerek ayrılmış ve 30°C de kurutulmuştur.

II.2.2.1.1. Çekirdek:Çeper Oranı (1:1)

50°C 'deki sikloheksana 6 gram etil selüloz eklenerek çözündürülmüş ve 20 dakikada sıcaklık 70°C 'ye yükseltilmiştir. 6 gram dihidralazin sülfat eklendikten sonra sıcaklık 75 dakikada 80°C 'ye yükseltilmiştir. Sistem bir saat

II.2.2.2.1. Partikül Büyüklüğü Dağılımı

Partikül büyüklüğü dağılımını saptamak için elek analizi yöntemi uygulanmış, mikrokapsüllerin bir kısmının birbirine yapışması nedeni ile uygun sonuç alınamamıştır. In vitro çözünme hızı deneylerinde Tablo 5'de görülen elek açıklıklarında en fazla tutulan mikrokapsüller kullanılmıştır.

II.2.2.2.2. Etken Madde Miktarı

Mikrokapsülün etken madde içeriğinin saptanması için öncelikle çeper maddesi olan etil selülozdan kurtarılması gerekmektedir. Bu nedenle, 150 mg mikrokapsül üzerine sadece çeper maddesini çözen 10 ml kloroform eklenmiştir. Sonra 25'er ml 'lik kısımlar halinde pH 4 asetat tamponu ile kloroformlu faz ekstre edilmiş ve bu işlem 10 kez tekrarlanmıştır. Elde edilen 250 ml dihidralazin sülfat çözeltisinden 2 ml alınıp 50 ml ye pH 4 asetat tamponu ile tamamlanmıştır. Bu çözeltiden 5 ml alınarak üzerine 5 ml % 0,1 (a/h) amonyum molibdat eklenmiş ve 385 nm'de absorbansı ölçülerek madde miktarı hesaplanmıştır.

Bu yöntemle 1:1 ve 1:2 çekirdek: çeper oranındaki mikrokapsüllerin içerdiği etken madde miktarı saptanmıştır.

II.2.2.2.3. Mikrokapsül Verimi

Hazırlanmış ve kurutma işlemi tamamlanmış olan mikrokapsüller tartılıp gram olarak ağırlıkları saptanmıştır. Hazırlanışı sırasında eklenen maddelerin gram olarak ağırlıkları belli olduğundan, buradan 1:1 ve 1:2 çekirdek:çeper oranlarındaki mikrokapsüllerin verimi hesaplanmıştır.

II.2.3. Mikrokapsüllerden Tablet Formülasyonu

II.2.3.1. Dihidralazin Sülfat İçeren Mikrokapsüllerden Tabletlerin Basımı

Bu bölümde, farklı çekirdek:çeper oranındaki ve farklı partikül büyüklüğündeki mikrokapsüllerden tablet hazırlanması verilmiştir.

II.2.3.1.1. Yardımcı madde ve Oranlarının Belirlenmesi

Dağıtıcı olarak stabilite sorunu olmayan, çabuk dağılabilen Avicel pH 101 ve laktoz seçilmiştir. Avicel pH 101 mikrokapsül ağırlığının % 25 ve % 50'si oranlarında, laktoz ise mikrokapsül ağırlığının % 50'si oranında eklenmiştir. Bu oranlar etken maddenin çözünme hızında ortaya çıkan değişikliklere göre ön denemeler sonucu saptanmıştır.

II.2.3.1.2. Tabletlerin Sertliğinin Belirlenmesi

Sadece mikrokapsül içeren 4 kg sertlikteki tabletlerin ve dağıtıcı içeren 4 kg sertlikteki tabletlerin etken maddenin çok az bir kısmını salıverdiği gözlenmiştir. Tablet sertliğinin çözünme hızına etkisi ve mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerin çözünme ortamında dağılmayıp iskelet halde kalması düşüncelerinden kaynaklanarak 2 kg sertlikte tablet basılmıştır.

II.2.3.1.3. Çekirdek:Çeper Oranı (1:1) Olan 710 μ m-1000 μ m Partikül Büyüklüğündeki Mikrokapsüllerden Tablet Hazırlanması

Burada dört farklı tablet hazırlanmıştır. Bunlardan birincisi kontrol grubu olarak kullanılmak üzere 25 mg dihidralazin sülfat içeren 43,72 mg mikrokapsülle, ikincisi 43,72 mg mikrokapsül ve 21,86 mg laktoz ile, üçüncüsü 43,72 mg mikrokapsül ve 21,86 mg Avicel pH 101 ile, dördüncüsü 43,72 mg mikrokapsül ve 10,93 mg Avicel pH 101 ile 2 kg sertlikte basılmıştır.

II.2.3.1.4. Çekirdek:Çeper Oranı (1:2) Olan 710 μ m-1000 μ m Partikül Büyüklüğündeki Mikrokapsüllerden Tablet Hazırlanması

II.2.3.1.3.'de anlatılan yöntem izlenerek 25 mg dihidralazin sülfat içeren 69,03 mg mikrokapsüle ayrı ayrı 34,52 mg laktoz, 34,52 mg ve 17,26 mg Avicel pH 101 eklenerek, ayrıca kontrol grubu olarak 69,03 mg mikrokapsülle 2 kg sertlikte tabletler basılmıştır.

II.2.3.1.5. Çekirdek:Çeper Oranı (1:2) Olan 1000 μm -1400 μm Partikül Büyüklüğündeki Mikrokapsüllerden Tablet Hazırlanması

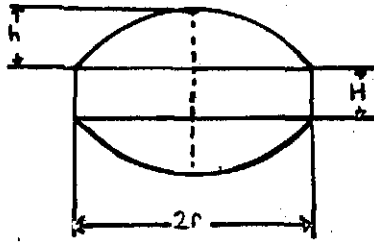
II.2.3.1.3.'de anlatılan yöntem izlenerek 25 mg dihidralazin sülfat içeren 68,12 mg mikrokapsüle ayrı ayrı 34,06 mg laktoz, 34,06 mg ve 17,03 mg Avicel pH 101 eklenerek, ayrıca kontrol grubu olarak 68,12 mg mikrokapsülle 2 kg sertlikte tabletler basılmıştır.

II.2.3.2. Tabletlerde Yapılan Fiziksel Kontroller

Bu bölümde mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerde ve Nepresol® tabletlerinde; çap-kalınlık, ağırlık sapması, ufalanma-aşınma, dağılma kontrolleri ve çözünme hızı tayin yöntemleri anlatılmıştır.

II.2.3.2.1. Çap-Kalınlık Kontrolü

B.P. 1973'de (127) verilen yönteme göre yapılmıştır. Dihidralazin sülfat mikrokapsüllerinden bombeli tabletler basılmış olup, bu tabletlerin alanı şekil 7 yardımı ile aşağıdaki eşitlikten hesaplanmıştır (128).



ŞEKİL 7: Bombeli Tabletın Alanının Hesaplanmasında Kullanılan Şekil

$$\text{Yüzey alanı} = 2\pi(r.H + r^2 + h^2) \quad (\text{Eşitlik-9})$$

II.2.3.2.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

T.F. 1974'de (129) verilen yönteme göre yapılmıştır.

II.2.3.2.3. Sertlik Kontrolü

Farmakopelerde bu konuda herhangi bir kayıt olmadığından çalışmamızda sertlik kontrolü, Monsanto sertlik tayin aleti kullanılarak yapılmıştır.

II.2.3.2.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü

10 adet tablet tam olarak tartılmış, Roche Friabilatör'e konmuş, alet 4 dakika çalıştırıldıktan sonra durdurulmuştur. Tabletler tartılarak aradaki ağırlık farkı bulunmuştur.

II.2.3.2.5. Dağılma Kontrolü

T.F. 1974'de kayıtlı olan yöntemle göre yapılmıştır.

II.2.3.2.5. Çözünme Hızı Kontrolü

Bölüm II.2.4.3.'de anlatıldığı şekilde U.S.P. xx'de (130) kayıtlı olan basket(sepet) yöntemi kullanılmıştır.

II.2.4. İn Vitro Çözünme Hızı Deneyleri

II.2.4.1. Deneyde Kullanılan Preparatlar

25 mg dihidralazin sülfat içeren piyasa tabletlerinin (T_4) 25 mg dihidralazin sülfat'a eşdeğer olarak alınan mikrokapsüllerin (M_1, M_2, M_3) ve 25 mg dihidralazin sülfat'a eşdeğer mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerin ($T1A, T1B, T1C, T1D, T2A, T2B, T2C, T2D, T3A, T3B, T3C, T3D$) çözünme hızları saptanmıştır. Mikrokapsüller ve bunlardan hazırlanan tabletlerin kodları ile içerdikleri dihidralazin sülfat miktarları ve toplam tablet ağırlıkları Tablo 5'de gösterilmiştir.

II.2.4.2. Çözünme Ortamı

Çözünme ortamı olarak etken maddemizin stabilitesi açısından pH:4 asetat

TABLO 5: İn Vitro Çözünme Hızı Deneylerinde Kullanılan Mikrokapsüllerin ve Mikro kapsüllerden Hazırlanan Tabletlerin Kodları ile İçerdikleri Dihidralazin Sülfat Miktarları ve Toplam Tablet Ağırılıkları

Çekirdek:Çeper oranı	Partikül Büyüklüğü (µm)	Eklenen Dağıtıcı (%)	Kod		Dihidralazin Sülfat Miktarı (mg)	Tablet Ağırılığı (mg)
			Mikrokapsül	Tablet		
1:1	710-1000	%50 Laktoz	M ₁	T1A	25	65,58
1:1	710-1000	%50 Avicel PH 101		T1B	25	65,58
1:1	710-1000	%25 Avicel PH 101		T1C	25	54,65
1:1	710-1000	-		T1D	25	43,72
1:2	710-1000	%50 Laktoz	M ₂	T2A	25	103,55
1:2	710-1000	%50 Avicel PH 101		T2B	25	103,55
1:2	710-1000	%25 Avicel PH 101		T2C	25	86,29
1:2	710-1000	-		T2D	25	69,03
1:2	1000-1400	%50 Laktoz	M ₃	T3A	25	102,18
1:2	1000-1400	%50 Avicel PH 101		T3B	25	102,18
1:2	1000-1400	%25 Avicel PH 101		T3C	25	85,15
1:2	1000-1400	-		T3D	25	68,12

tamponu kullanılmıştır. Asetat tamponu aşağıdaki formüle göre hazırlanmıştır (131).

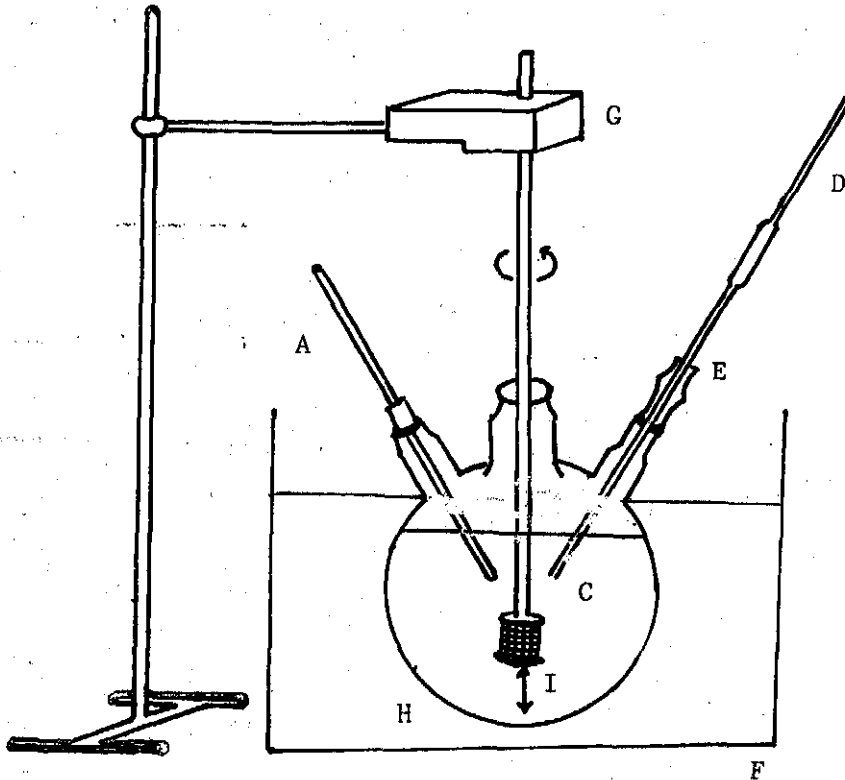
a) 12 g asetik asit 1 litre suda çözülür,

b) 27,2 g sodyum asetat $\cdot 3H_2O$ 1 litre suda çözülür, pH'sı 4 olan asetat tamponu, "a" çözeltisinden 410 ml, "b" çözeltisinden 90 ml alınıp, 1000 ml 'ye su ile tamamlanarak hazırlanmıştır.

II.2.4.3. Çözünme Hızı Hücresi

Çözünme hızı döner sepet (U.S.P. xxx) yöntemi kullanılarak saptanmıştır.

1,0 litre, pH 4 asetat tamponu ile doldurulmuş olan 1 litrelik, yuvarlak altlı, 3 boyunlu balon çözünme hızı hücresi olarak kullanılmıştır. Balondaki pH 4 asetat tamponu, termostatlı su banyosu yardımı ile $37 \pm 0,1^\circ C$ 'ye ayarlanmış ve balonun ortasına, balonun dip kısmından $2,5 \pm 0,2$ cm uzaklıkta sepet (basket) yerleştirilmiş ve 100 devir/dakika'da karıştırılmıştır. Yan boyunların birine termometre yerleştirilmiş, diğer yan boyuna da çözünme hızı incelenecek farmasötik şekil eklendikten sonra, 5'er ml 'lik örneklerin süzülmesinde kullanılan enjektör ve Schleicher and Schüll siyah band süzgeç kağıdı takılmıştır. (Şekil 8).



ŞEKİL 8: Çözünme Hızının Saptanmasında Kullanılan Sistem

- A: Çözünme ortamının sıcaklığını kontrol etmek için kullanılan termometre
- B: Çözünme hızı saptanacak preparatın konulduğu basket (sepet)
- C: Aynı yerden ve aynı yükseklikten örnek alınabilmesi için kullanılan cam boru
- D: Çözünme ortamından örnek almak için kullanılan pipet
- E: Filtre tutucusu
- F: Termostatlı su banyosu
- G: Mekanik karıştırıcı
- H: Üç boyunlu balon
- I: Sepet ile balonun dip kısmı arasındaki uzaklık ($2,5 \pm 0,2$ cm)

II.2.4.4. Deneyin Yapılışı

Belirli zaman aralıklarında, 5'er ml örnek alınmış ve örnekler Schleicher and Schüll siyah band süzgeç kağıdından süzülmüştür. Aynı düzeyden alınan her 5 ml 'lik örnek yerine $37 \pm 0,1$ °C'de 5 ml pH 4 asetat tamponu eklenmiştir. 5 ml örnek üzerine 5 ml % 0,1 (a/h) amonyum molibdat eklenmiş ve spektrofotometrede görünür bölgede 385 nm'de absorbanslar ölçülmüş ve çözünmüş madde miktarı hesaplanmıştır.

II.2.4.5. Verilerin Gösterilişi

Belirli zamanlarda çözünme ortamından alınan örneklerin, spektrofotometrede okunan absorbanslarından, standart eğri yardımı ile dihidralazin sülfat miktarları hesaplanmıştır. Ortalamalar alındıktan sonra zamana karşı yüzde (%) çözünen dihidralazin sülfat miktarları grafiğe geçirilmiştir (Şekil 12,13,14).

Ayrıca Wagner grafiği (132) yardımı ile, hazırlanan preparatların yarılanma ömrü saptanmış ve tablo 18 ve 19'da bu değerler ile dihidralazin sülfat'ın en son çözünen yüzde (%) miktarları gösterilmiştir.

Çözünme hızı kinetiğinin incelenmesi için daha önceden hazırlanan bilgisayar programından^x ve regresyon analizlerinden yararlanılmış olup, çözünme kinetiğinin, hangi matematiksel modele uygunluk gösterdiği, güven aralıkları ve doğru denklemleri saptanmıştır. Çözünme kinetiğinin incelenmesinde uygulanan eşitlikler ve bu eşitliklerin grafiğe geçirilmesinde kullanılan parametreler Tablo 6'da belirtilmiştir.

Programaya verilen deneysel veriler şunlardır:

- a. Deneyle ilgili tanıtıcı bilgi (Başlık v.b.)
- b. Çözünme hızı tayininde kullanılan sistem ve çözünme ortamının adı
- c. Tablet alanı, dozu ve deney nokta sayısı
- d. Süreler
- e. Etken maddenin verilen sürelerde yüzde (%) çözünen miktarları

Elde edilen ortalama hız sabitelerinin karşılaştırılmasında, parametrik olmayan önemlilik testlerinden Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

^x Bu Program, Doç.Dr. İlbeyi AÇABEYOĞLU'ndan (A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Formasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı) sağlanmıştır.

TABLO.6: Çözünme Hızı Kinetiğinde Uygulanan Eşitlikler ve Bu Eşitliklerin Grafiğe Geçirilmesinde Kullanılan Parametreler

Uygulanan Denklemler	Dikey Eksen	Yatay Eksen
Birinci Derece	$\ln(1 - \text{Çözünmemiş ilaç \% 'si})$	t
Sıfır Derece	$(\text{Doz}) \times (\text{Çözünmemiş ilaç \% 'si})$	t
Hixson-Crowell	$(\text{Doz}) - (\text{Doz} \times \text{Çözünmemiş ilaç \% 'si})$	t
$Q \rightarrow \sqrt{t}$	$\left(\frac{\text{Çözünen ilaç \% 'si}}{\text{Tablet alanı}} \right) \times (\text{Doz})$	t
Higuchi	$1 - 2 \left(\text{Çözünmemiş ilaç \% 'si} \right) - 3 \left(\text{Çözünmemiş ilaç \% 'si} \right)^{\frac{2}{3}}$	t
Semilog.Higuchi	$\ln(\text{Higuchi'deki dikey eksen})$	t
Langenbucher	$\text{Çözünmemiş ilaç \% 'si}$	t
Modifiye Langenbucher	$\ln(1 - \text{Çözünmemiş ilaç \% 'si})$	ln t
Lapidus ve Lordi	$\text{Çözünen ilaç miktarı}$	t

III. BULGULAR

Bu bölümde, fizikokimyasal özellikler, etken maddenin stabilitesi, mikrokapsülleme, mikrokapsüllerden tabletlerin hazırlanması ve çözünme hızı deneylerinin bulguları verilmiştir.

III.1. Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları

III.1.1. Dihidralazin Sülfat'ın Standardizasyonu

III.1.1.1. U.V. Spektrumu

Dihidralazin Sülfat'ın U.V. spektrumu, Bölüm II.2.1.2.1.'de anlatılan yöntem ile suda alındığında $\lambda_{max} = 312$ nm bulunmuştur. Bulunan maksimum dalga boyu literatür ile uyum içindedir (133).

III.1.1.2. IR. Spektrumu

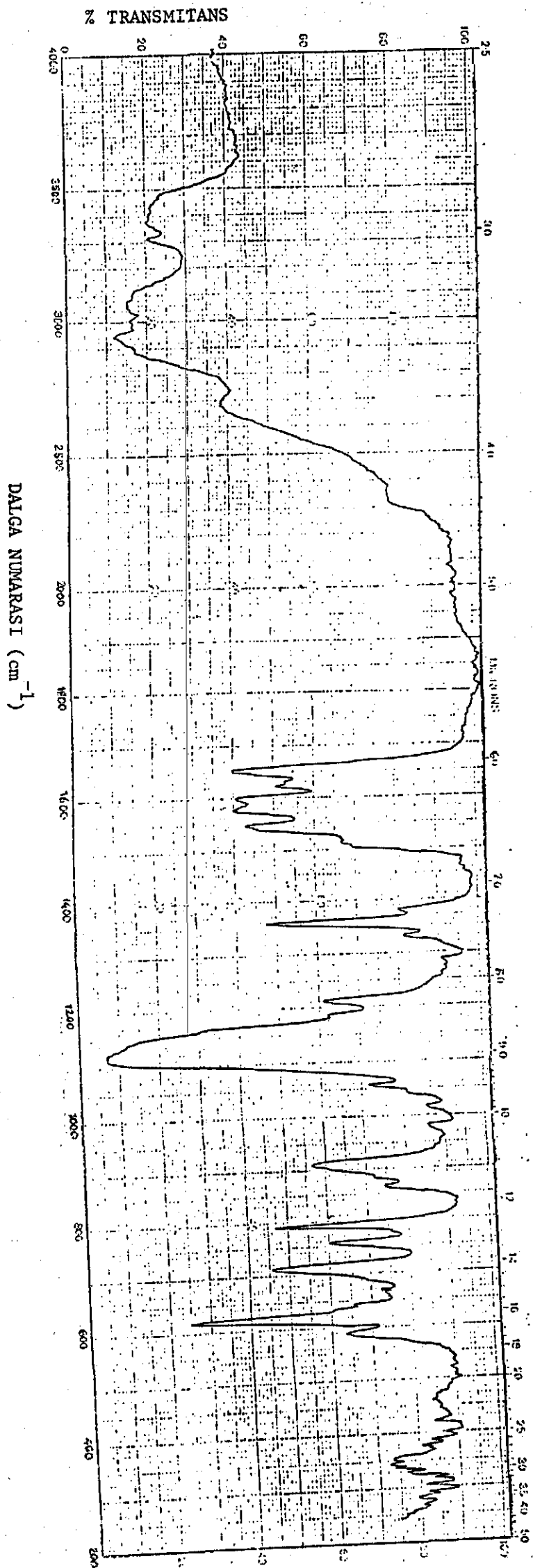
Potasyum bromür diskler arasında çekilen dihidralazin sülfat'ın Şekil 9'da görülen IR spektrumu absorpsiyon bantları Clarke'ın (112) dihidralazin için verdiği bulgulara yakındır. Başlıca bantlar 1360, 1545, 1578, 1600, 1650 cm^{-1} dir.

III.1.1.3. Erime Noktası Tayini

Dihidralazin sülfat'ın erime derecesi 245 °C bulunmuştur ve bu sonuç literatürün verdiği değerle uyum içindedir (112).

III.1.1.4. Çözünürlüğünün Saptanması

Dihidralazin sülfat'ın pH 4 asetat tamponu ve distile sudaki çözünürlük bulguları tablo 7'de verilmiştir. Dihidralazin sülfat; sikloheksan, kloroform, parafin likit, diklorometan, ve metil etil keton'da çözünmemiştir.



Şekil 9: Dihidralazin Sülfat'ın I.R. Spektrumu

TABLO 7: Dihidralazin Sülfat'ın Çözünürlük Bulguları

Ortam	Sıcaklık	Dihidralazin Sülfat Miktarı g. lt ⁻¹
pH 4 Asetat Tamponu	37 [±] 0,1°C	3.33
	25 [±] 0,1°C	3.22
Distile Su	25 [±] 0,1°C	3.13

III.1.1.5. Partikül Büyüklüğü Dağılımı

Mikroskop yöntemi ile elde edilen partikül sayısı, % sıklık, % kümülatif sayı ve % kümülatif ağırlık dağılımı tablo 8'de görülmektedir.

TABLO 8: Dihidralazin Sülfat'ın Mikroskop Yöntemi ile Elde Edilen Partikül Büyüklüğü Dağılımı

Büyüklük Sınırları µm	Ortalama Büyüklük (µm)	Partikül Sayısı	%	%küm.sayı Dağılımı	% Küm.Ağırlık Dağılımı
1-600	300	96	9.14	9.14	0.048
600-1200	600	218	20.76	29.90	2.970
1200-1800	1500	480	45.71	75.61	32.760
1800-2400	2100	160	15.24	90.85	60.000
2400-3000	2700	84	8.00	98.85	90.420
3000-3600	3300	12	1.14	99.99	98.350

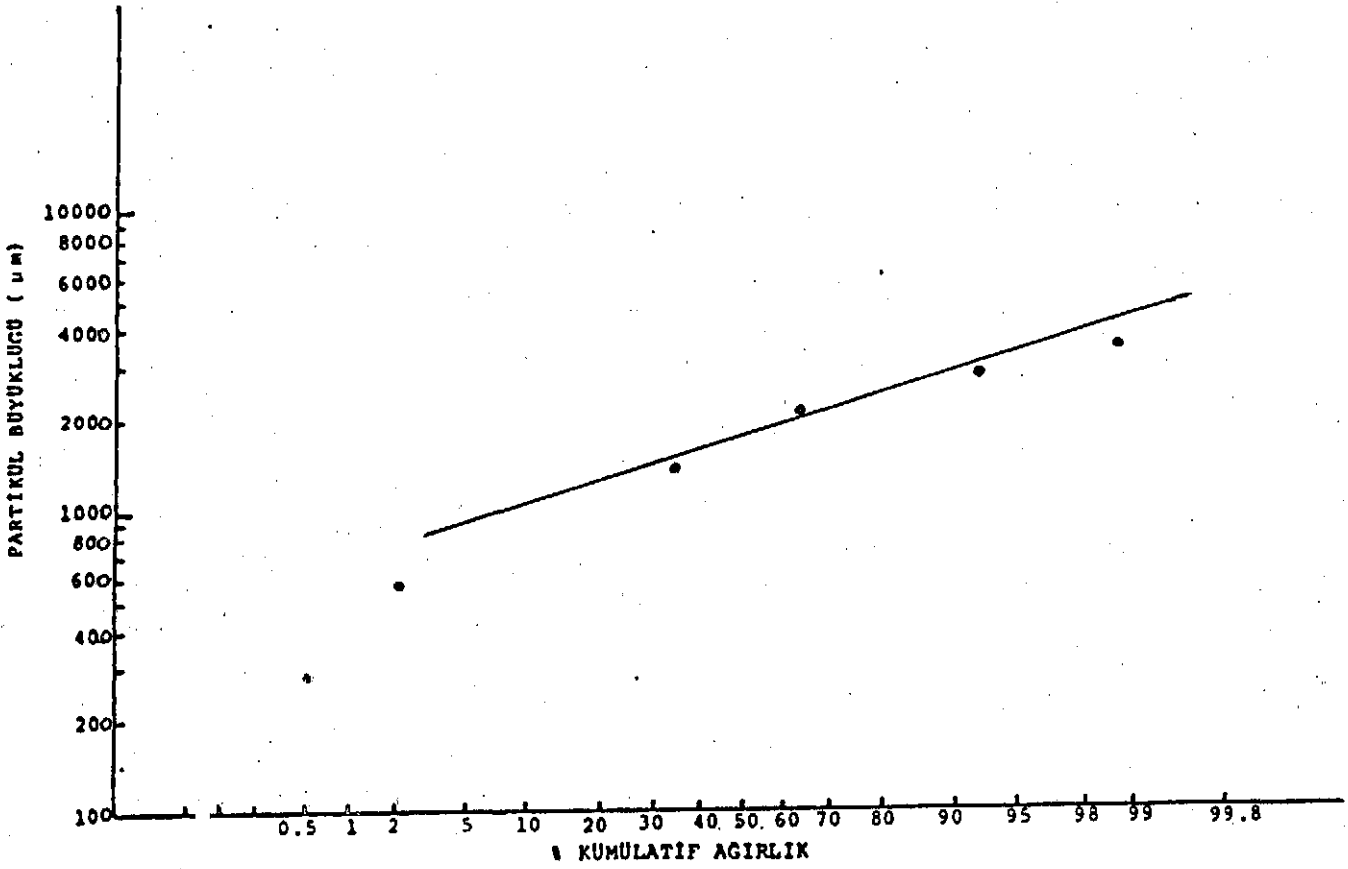
Ayrıca kümülatif ağırlık yüzdelerinin olasılık, partikül büyüklüklerinin de logaritmik eksene çizilmesi ile ortalama partikül büyüklüğü 1550 µm olarak bulunmuştur (Şekil 10). Mikrokapülleme deneylerinde 355 µm'den küçük olan etken maddeler kullanılmıştır.

III.1.1.6. Dağılma Katsayısı

Dihidralazin sülfat'ın sikloheksan/ su fazı ve kloroform/su fazı arasındaki dağılma katsayısı bulguları tablo 9'da gösterilmiştir.

TABLO.9: Dihidralazin Sülfat'ın Organik Çözücü/Su Fazları Arasındaki Dağılıma Katsayıları

Organik Çöz. Fazı	Su Fazı	k_D	$S_D (n=5)$
Siklohekzan	pH: 4 asetat tamponu	0.0139^+	2.2×10^{-3}
Kloroform	pH: 4 asetat tamponu	0.0946^+	4.36×10^{-2}

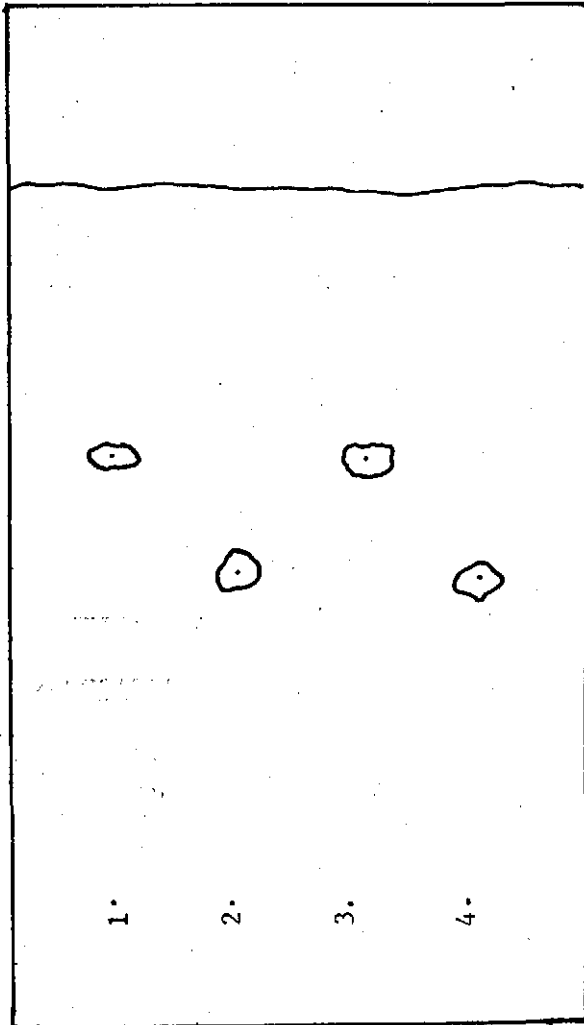


ŞEKİL 10: Dihidralazin Sülfat'ın Optik Mikroskop Yöntemiyle Elde Edilen Büyüklük Dağılımı

III.1.2. Dihidralazin Sülfat'ın Stabilite Deneylerinin Bulguları

III.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Çalışmamızda dihidralazin Sülfat'ın ince tabaka kromatografisi ile tanınması için geliştirilen yönteme ait bulgular kromatogram-1'de stabilite çalışmalarına ait Rf değerleri ise tablo 10 ve 11'de verilmiştir.



KROMATOGRAM-1: Dihidralazin Sülfat'ın İ.T.K
ile tanınması

Adsorban: Kieselgel HF 254

Çözücü Sistemi: Toluen; Aseton; Metanol; Amonyak
Etil Asetat:
(70:15:15:10:2)

Sıcaklık: 19°C

Uygulanan Çözelti ve miktarı:

1- % 0,1 (a/h) sudaki çözeltisi

2- % 0,1 (a/h) pH:4 asetat tamponundaki çözeltisi

3- % 0,1 (a/h) pH 8 McIlvaine tamponundaki çözeltisi

Lekelerin Saptanması : U.V.254

TABLO 10: Dihidralazin Sülfat'ın Farklı Ortamlardaki, Yeni Hazırlanmış ve Bekletilmiş Çözeltilerinin İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Bileşim	Dihidralazin Sülfat'ın % 0,1'lik Çözeltisi											
	Distile Su			pH 4 Asetat Tamponu			pH 8 McIlvaine Tamponu			0.1 N HCl		
Ortam												
Bekletme Süresi(gün)	Yeni	15	20	Yeni	15	20	Yeni	15	20	Yeni	15	20
	Haz.			Haz.			Haz.			Haz.		
Rf ₁ değerleri	0.55	0.48	0.45	0.41	0.41	0.40	0.55	0.46	0.44	0.41	0.41	0.44
Rf ₂ değerleri	-	-	-	-	-	-	-	0.80	0.80	-	-	-
Lekelerin Saptanması	Mor Leke			Mor Leke			Mor Leke			Mor Leke		
	UY 254											

III.1.2.2. Hazırlanan Mikrokapsüllerde Dihidralazin Sülfat'ın Tanınması

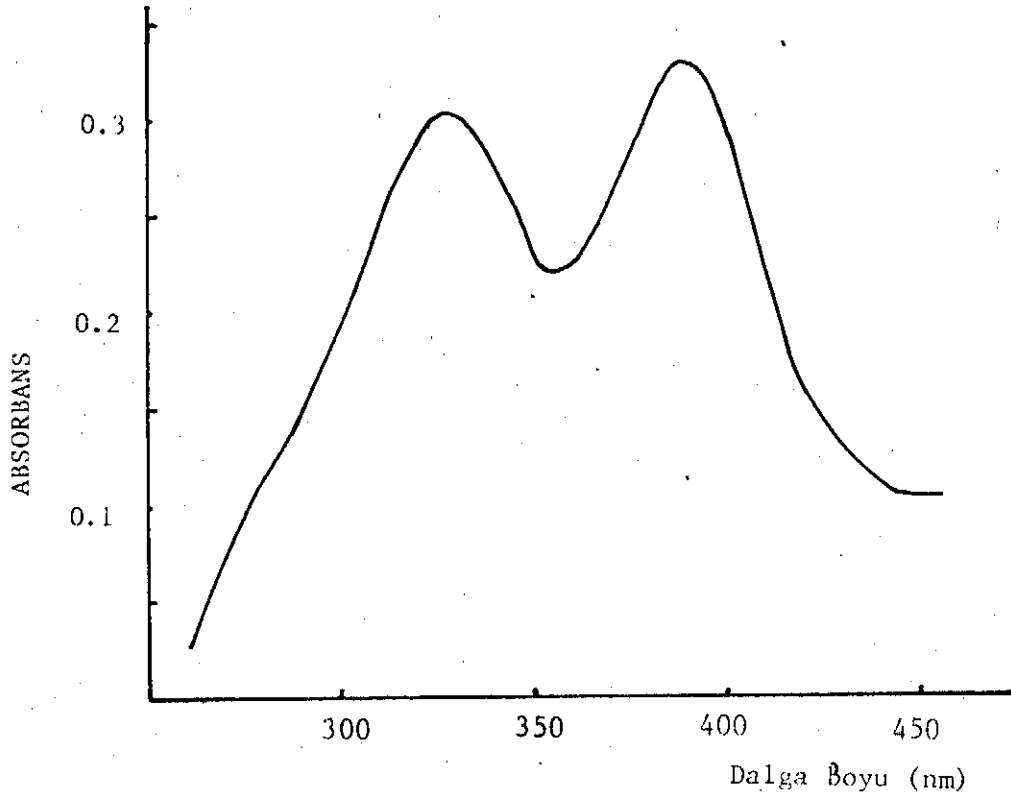
Mikrokapsüllerden pH 4 asetat tamponu ile ekstre edilen çözeltisinin Rf değeri (0.41), toz dihidralazin sülfat'ın pH 4 asetat tamponundaki çözeltisinin Rf değeri (0.41) ile aynı bulunmuştur.

III.1.2.3. Nepresol[®] Tabletlerinde Dihidralazin Sülfat'ın Tanınması

Tabletlerdeki dihidralazin sülfat'ın Rf değeri ile (0.41), toz dihidralazin sülfat'ın Rf değeri (0.41) aynı bulunmuştur.

III.1.3. Dihidralazin Sülfat'ın Miktar Tayini

Issopoulus P.B.nin (117) dihidralazin sülfat için verdiği pH 4,5'da % 0,05 (a/h) amonyum molibdat'la yapılan miktar tayini yöntemi modifiye edilmiştir. Etken maddenin stabilitesi açısından çözünme hızı deneyleri pH 4'de yapıldığından, bu pH'da % 0,1 (a/h) amonyum molibdat konsantrasyonu, yapılan çalışmalar sonucunda uygun sonuç vermiştir. Bu pH'da λ_{max} =325 ve 385 nm (Şekil 11) bulunmuş ve miktar tayini çalışmaları 385 nm'de yapılmıştır.



ŞEKİL 11: Dihidralazin Sülfat'ın 4×10^{-5} M Konsantrasyonda pH 4 Asetat Tamponu İçindeki U.V. Spektrumu

III.1.3.1. Standart Eğri

Dihidralazin sülfat'ın çözünme hızı çalışmaları pH=4 asetat tamponu ile yapıldığından, pH=4 asetat tamponu kullanılarak $\lambda_{max}=385$ nm'de çizilen standart eğri ve ilgili değerler Şekil 11a'da verilmiştir.

III.2. Mikrokapsülleme Deneylerinin Bulguları

III.2.1. Mikrokapsüllerin Özellikleri

III.2.1.1. Partikül Büyüklüğü Dağılımı

Mikrokapsüllerin bir kısmının birbirine yapışması nedeni ile partikül büyüklüğü dağılımının elek analizi ile saptanması çalışmalarından uygun sonuçlar alınamamıştır.

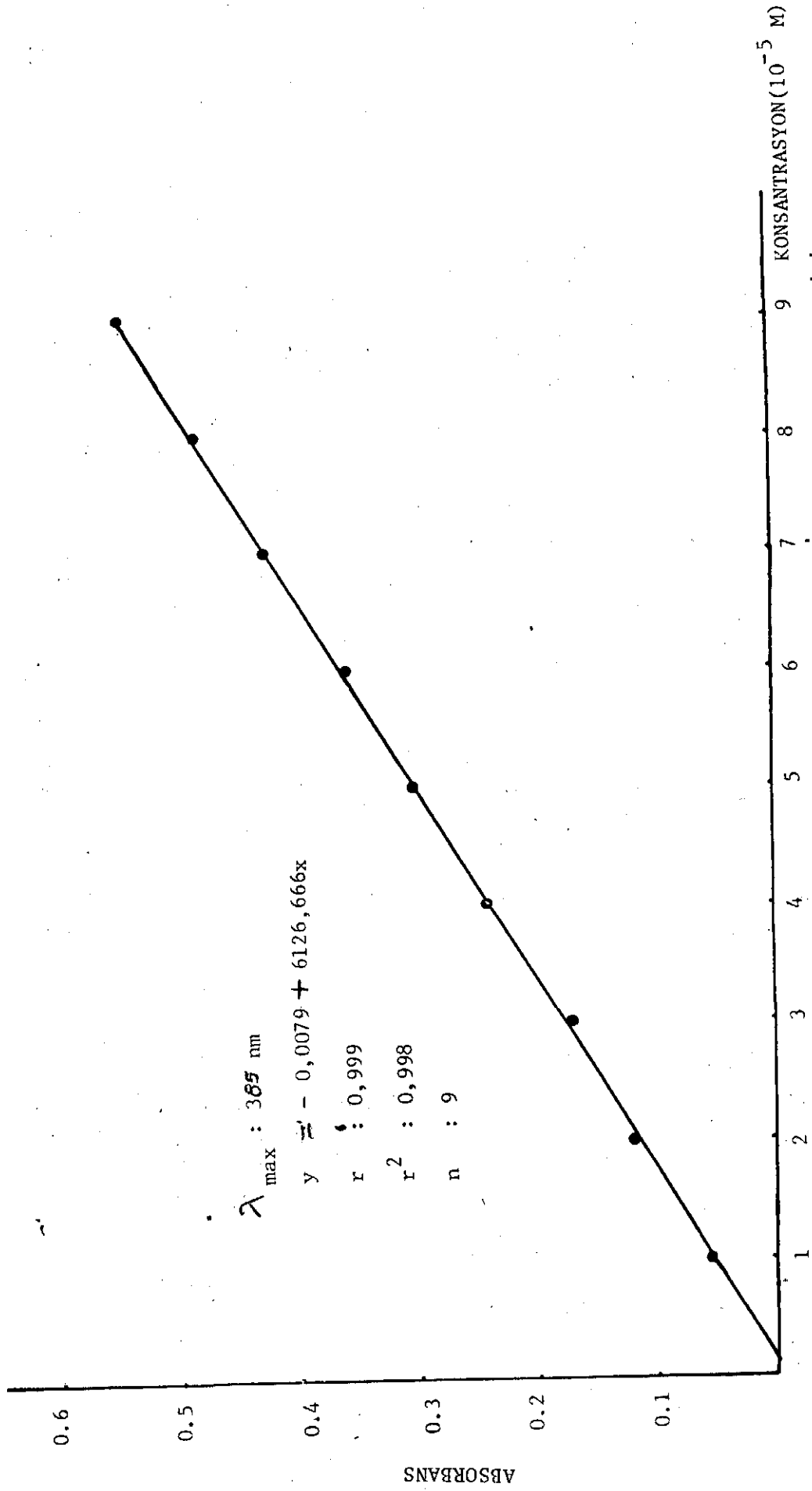
III.2.1.2. Etken Madde Miktarı ve Verimi

Hazırlanan mikrokapsüllerde etken madde miktarı spektrofotometrik olarak saptanmış ve bulgular Tablo 12'de verilmiştir.

Mikrokapsüllerin verimi, II.2.2.2.3.'de anlatılan şekilde hesaplanmıştır. Tablo 12'deki sonuçlar hazırlanan 6 seri mikrokapsülün ortalamasıdır.

TABLO 12: Hazırlanan Mikrokapsüllerde Etken Madde Miktarı ve Verimi

Çekirdek:Çeper Oranı	Elek Açıklığı (µm) (geçen-kalan)	Etken Madde Miktarı(%)	Verim (%)
1:1	1000/710	57,18	89,49
1:2	1000/710	36,21	86,21
	1400/710	36,63	



ŞEKİL 11a: Dihidralazin Sulfatın pH 4 Asetat Tamponu İçindeki Standart Eğrisi.

III.3. Mikrokapsüllerden Hazırlanan Tabletler Ait Bulgular

III.3.1. Tablet Kontrollerine İlişkin Bulgular

III.3.1.1. Çap ve Kalınlık Tayini

Kumpas ile 10 tablet üzerinde yapılan deney sonuçları Tablo 13'de gösterilmiştir. Yapılan tüm ölçümlerde çap ve kalınlığa ait sapma değerleri sıfır bulunmuştur. Bu nedenle sapma değerleri gösterilmemiştir.

TABLO 13: TABLETLERDE ÇAP-KALINLIK, YÜZEY ALANI ve UFALANMA AŞINMA KONTROLLERİNE

AİT BULGULAR

Kod No	Çap(cm)	Kalınlık(cm)	Çap/Kalınlık	Yüzey Alan(cm ²)	Ufalanma-Aşınma
T1A	0.75	0.33	2.273	1.125	0.068
T1B	0.75	0.33	2.273	1.125	0.052
T1C	0.75	0.32	2.344	1.108	0.040
T1D	0.75	0.31	2.419	1.092	0.010
T2A	0.81	0.34	2.382	1.340	0.071
T2B	0.81	0.34	2.382	1.340	0.068
T2C	0.81	0.33	2.455	1.324	0.054
T2D	0.81	0.32	2.531	1.307	0.022
T3A	0.81	0.34	2.382	1.340	0.080
T3B	0.81	0.34	2.382	1.340	0.065
T3C	0.81	0.33	2.455	1.324	0.050
T3D	0.81	0.32	2.531	1.307	0.014
T4	0.71	0.24	2.958	0.962	0.173

III.3.1.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

10 Tabletle yapılan kontrollerde mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerin hepsi eşit ağırlıkta bulunmuştur.

Nepresol[®] tabletlerde yapılan kontrollerin sonuçları Tablo 14'de gösterilmiştir.

III.3.1.3. Sertlik Kontrolü

Mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerin sertlikleri 2 kg olacak şekilde basılmıştır. Nepresol[®] tabletlerin sertlik kontrolüne ilişkin bulgular Tablo 15'de gösterilmiştir.

III.3.1.4. Ufalanma (aşınma) Kontrolü

Roche friabilatörle ufalanma (aşınma) kontrolü 10 tablet kullanılarak yapılmıştır. Bulgular Tablo 13'de verilmiştir.

III.3.1.5. Dağılıma Kontrolü

T.F. 1974 ' e göre 6 tablette yapılan dağılıma tayini sonucunda mikrokapsüllerden hazırlanan tabletler dağılmamıştır.

Nepresol[®] tabletlerinin dağılıma kontrollerine ilişkin sonuçlar Tablo 16'da verilmiştir.

TABLO 14: Nepresol[®] Tabletlerinde Ağırlık Sapmasına Ait Bulgular

Kod No	Ortalama Ağırlık (g)	S (±)	\bar{S}_x (±)	V_k
T4	0.1297	5.57×10^{-3}	1.77×10^{-3}	4.29

TABLO 15: Nepresol[®] Tabletlerinde Sertlik Kontrolüne Ait Bulgular

Kod No	Ortalama Sertlik (kg)	S (±)	\bar{S}_x (±)	V_k
T4	3,5	0.478	0.152	13.56

TABLO 16: Nepresol[®] Tabletlerinde Dağılıma Zamanına Ait Bulgular

Kod No	\bar{x} (sn)	S (±)	\bar{S}_x (±)	V_k
T4	118.33	19.41	7.90	16.40

III.4. ÇÖZÜNME HIZI BULGULARI

III.4.1. Deneylerin Tekrarlanabilirliği

Bölüm II.2.4'de anlatılan çözünme hızı deneylerinin tekrarlanabilirliği T1A kodla tablet ile denetlenmiştir. Tablo 17'de görüldüğü gibi varyasyon katsayısının giderek azalması bulgularımızın tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir.

TABLO 17: Çözünme Hızı Deneylerinin Tekrarlanabilirliği

Zaman(dakika)	\bar{x}	$S_D^2 (n-6)$	V
15	12.525	0.488	0.095
30	19.426	0.413	0.052
60	33.152	0.337	0.025
120	49.222	0.516	0.025
180	58.423	0.251	0.011
240	60.508	0.293	0.011

\bar{x} = Ortalama Dihidralazin Sülfat Yüzdesi

S_D^2 = Ortalamanın Standart Hatası

V = Varyasyon Katsayısı $\left(\frac{\text{Standart Sapma}}{\text{Ortalama}} \times 100 \right)$

III.4.2. Çözünme Hızı Kinetiği

Dihidralazin Sülfat mikrokapsülleri, mikrokapsüllerden hazırlanan tabletler ve Nepresol[®] tablet üzerinde yazılan çözünme hızı çalışmalarının hangi kinetiğe uyduğunu saptamak için Bölüm II.2.4.5'de anlatılan bilgisayar programından ve regresyon analizlerinden yararlanılmıştır.

Birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell (103) $Q \rightarrow \sqrt{t}$ (108), Higuchi (108), Semilogaritmik Higuchi (108), Langenbucher (106), Modifiye Langenbucher (107) Lapidus-Lordi (109) eşitliklerine ait determinasyon katsayıları tablo halinde verilmiştir (Tablo 20).

Ayrıca dihidralazin sülfat'ın hazırlanan preparatlardan %50' sinin çözünme hızı kinetiğinin en uygun olduğu matematik model araştırılmış ve bulgular Tablo 21 ' de verilmiştir.

Mikrokapsüllerden, hazırlanan tabletlerden ve Nepresol[®] tabletlerinden dihidralazin sülfat'ın çözünme hızı kinetiklerini incelerken, bulunan determinasyon katsayılarının büyüklüğüne göre hangi matematiksel modele uyum gösterdiği saptanmıştır. En iyi uyumu Modifiye Langenbucher eşitliğine göstermişlerdir. Modifiye Langenbucher eşitliğinin kullanılması ile, zamana karşı $\ln [1 - (\frac{m}{m_0})^{1/3}]$ değerleri aşağıda anlatıldığı şekillerde grafiklere geçirilmiştir.

- a) Farklı çekirdek: çeper oranlarındaki mikrokapsüller ve Nepresol[®] tablet (Şekil 15)
- b) Farklı çekirdek: çeper oranlarında ve partikül büyüklüklerindeki mikrokapsüllerden hazırlanan, dağıtıcı olarak laktoz içeren tabletler (Şekil 16)
- c) Farklı çekirdek: çeper oranlarında ve partikül büyüklüklerindeki mikrokapsüllerden hazırlanan dağıtıcı olarak Avicel pH 101 içeren tabletler (Şekil 17)
- d) 1:1 oranında hazırlanan mikrokapsüllerden basılan, farklı dağıtıcıları içeren tabletler (Şekil 18)
- e) 1:2 oranında hazırlanan mikrokapsüllerden basılan, farklı dağıtıcıları içeren tabletler (Şekil 19)

Modifiye Langenbucher (107) eşitliğinden sonra hazırlanan preparatlardan dihidralazin sülfat salıverilmesinde en iyi uyum determinasyon katsayıları

gözönüne alınırsa Higuchi (108) $Q \rightarrow \sqrt{t}$ (108) ve Løpidus-Lordi (109) eşitliklerinde görölmüştür (Tablo. 20).

III.4.3. İstatistiksel Değerlendirme

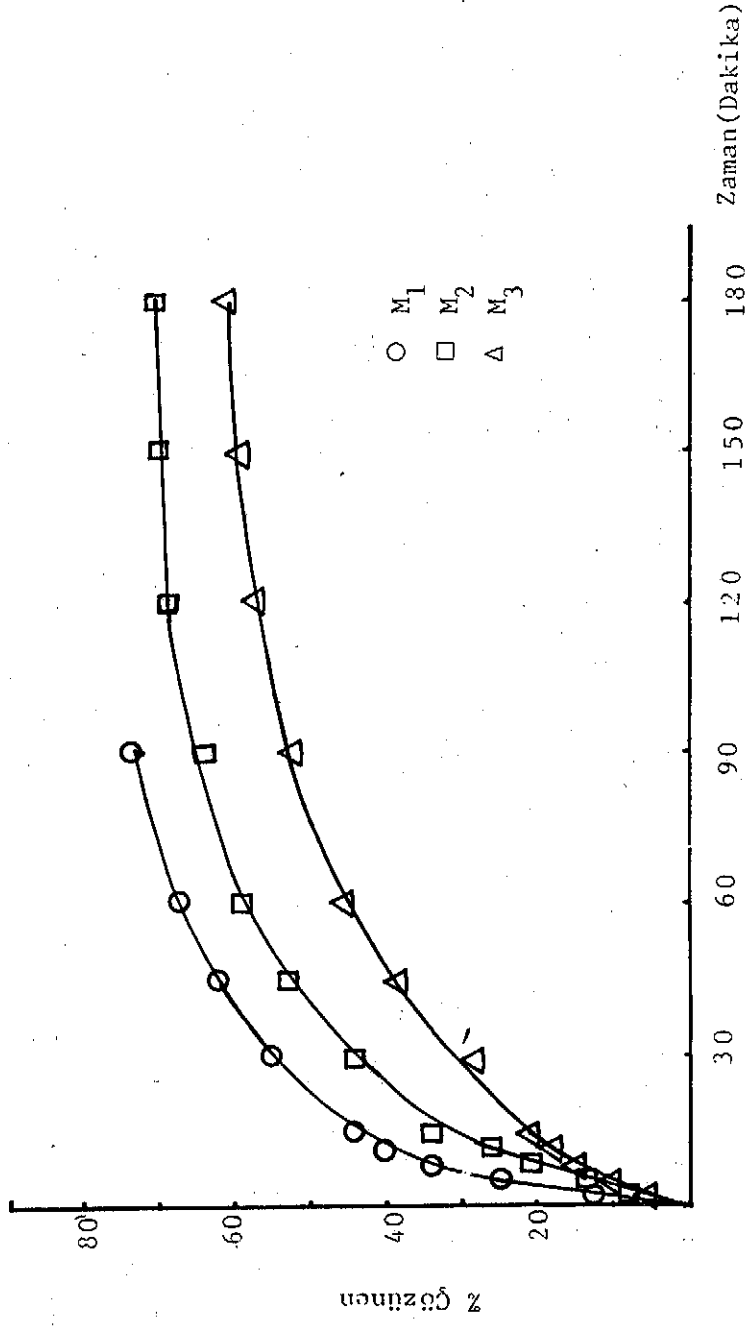
Modifiye Langenbucher (107) eşitliğine göre çözünme hız sabitelerinin Mann-Whitney U testi ile yapılan karşılaştırma sonuçları, dihidralazin sülfat'ın en son çözünen miktarı için Tablo. 22 ve 23'de verilmiştir.

TABLO 18: Farklı Çekirdek:Çeper Oranlarında Mikrokapsüllerin ve Bu Mikrokapsüllerden Hazırlanan Dağıtıcı olarak Laktoz İçeren Tabletlerin t %50 Değerleri ve % çözünen Miktarları

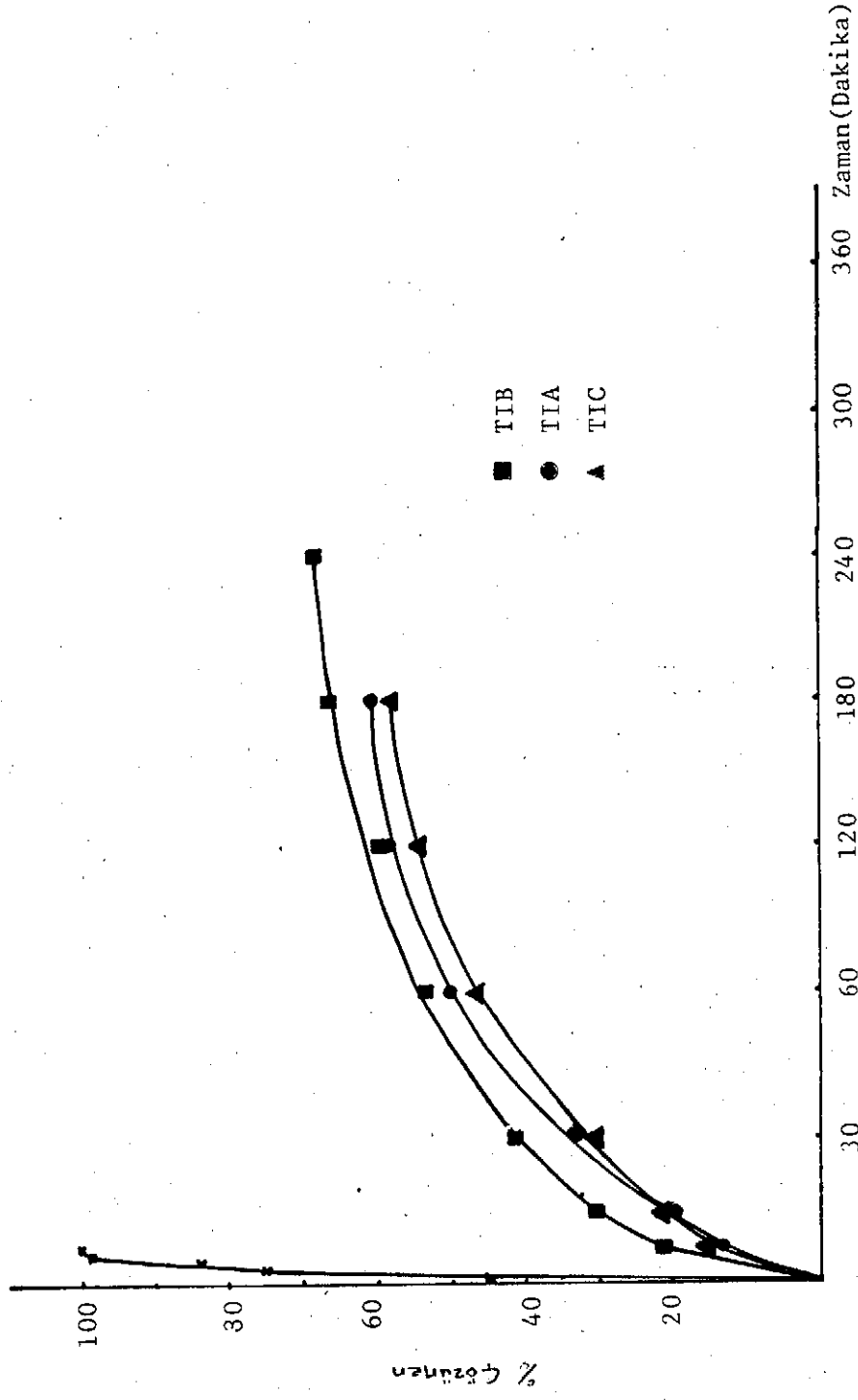
Kod	t % 50 (dakika)	En Son Çözünen Dihidralazin Sülfat	
		Zaman (dakika)	%
M1	21	120	74.73
M2	39	180	71.44
M3	72	180	61.82
T1A	130	240	60.51
T2A	200	360	56.72
T3A	410	420	50.82
T1D	-	120	28.74
T2D	-	120	18.72
T3D	-	60	13.86

TABLO 19: Farklı Çekirdek:Çeper Oranlarında Mikrokapsüllerden Hazırlanan %25 ve %50 Avicel pH 101 İçeren Tabletlerin t %50 Değerleri ve % Çözünen Miktarları

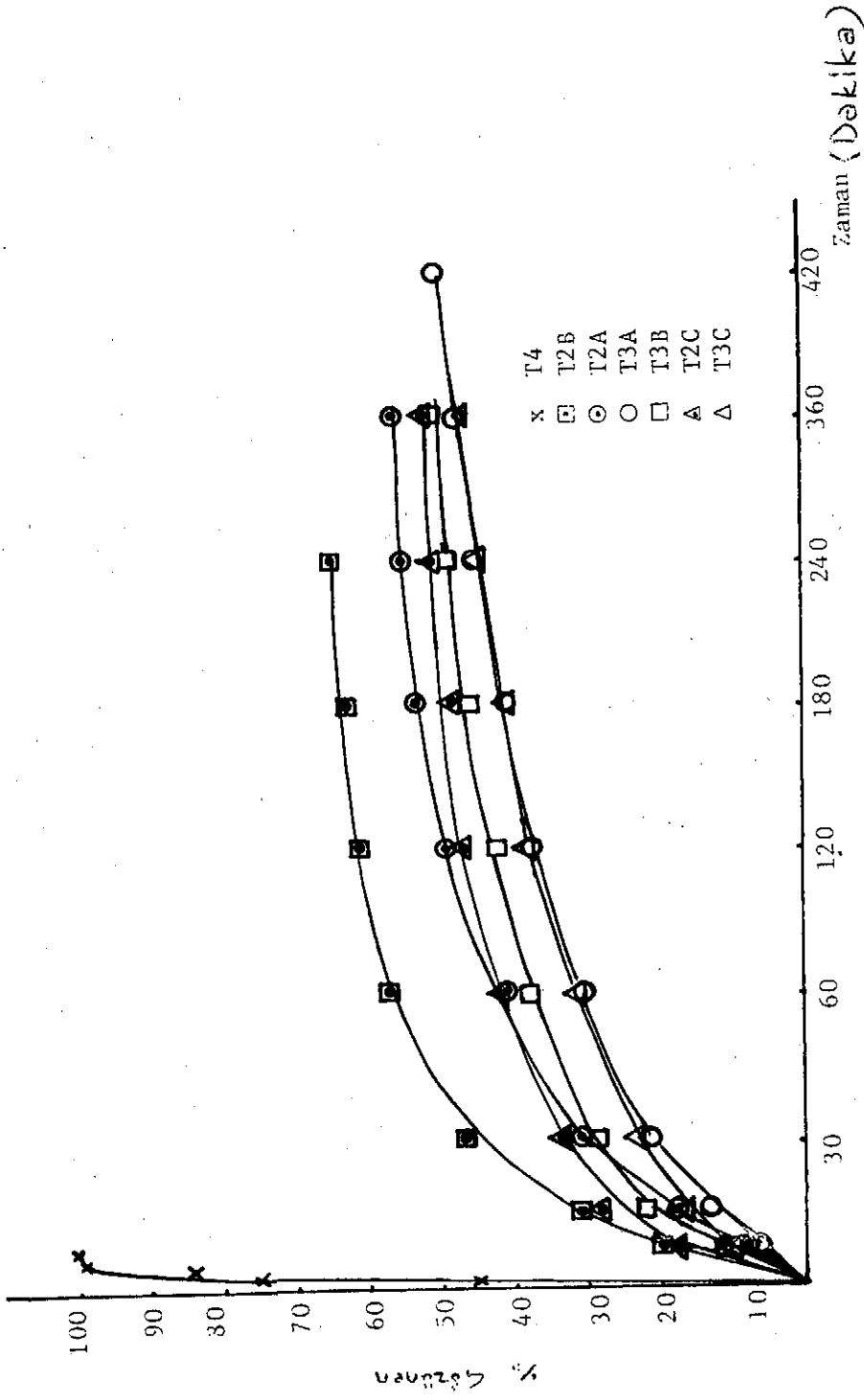
Kod	t%50 (dakika)	En Son Çözünen Dihidralazin Sülfat	
		Zaman (dakika)	%
T1B	95	300	68.03
T1C	150	240	57.97
T2B	112	360	65.35
T2C	245	360	52.74
T3B	310	360	52.27
T3C	-	360	47.32



ŞEKİL 12: Dihidralazin Sülfat İçeren Mikrokapsüllerin Çözünme Hızı grafikleri.



Şekil 13: Dihidralazin Sülfat'ın 1:1 Çekirdek: Çeper oranında Hazırlanan Mikrokapsüllerden Basılan Tabletlerinden Çözünme Hızı Grafikleri.



Şekil 14: Dihidralazin Sülfat'ın 1:2 Çekirdek:Çeper Oranında Hazırlanan Mikrokapsüllerden Basılan Tabletlerinden Çözünme Hızı Grafikleri.

TABLO 20: Preparatlarından Dihidralazin Sülfat'ın Çözünme Hızı Kinetiklerinin Matematik Modellere Uygulanmasının Araştırılması

KİNETİK/ KOD NO.	M1	M2	M3	T1A	T2A	T3A	T1B	T2B	T3B	T1C	T2C	T3C	T4
Birinci k^1	0,0103	0,007	0,005	0,0037	0,0021	0,0015	0,0031	0,0028	0,0016	0,0032	0,0014	0,0015	0,3209
Derece r^2	0,8731	0,8690	0,926	0,9470	0,8987	0,9479	0,9558	0,8485	0,9308	0,9645	0,8953	0,9526	0,9817
Sıfır k^0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7
Derece r^2	0,7561	0,7720	0,867	0,9075	0,8424	0,9063	0,9011	0,7789	0,8820	0,9358	0,8480	0,9204	0,8119
Hixson- Crowel k	$7,66 \times 10^3$	$5,13 \times 10^3$	$4,27 \times 10^3$	$2,99 \times 10^3$	$1,74 \times 10^3$	$1,29 \times 10^3$	$2,41 \times 10^3$	$2,15 \times 10^3$	$1,35 \times 10^3$	$2,64 \times 10^3$	$1,19 \times 10^3$	$1,25 \times 10^3$	$1,2 \times 10^1$
r^2	0,8378	0,8380	0,9081	0,9352	0,8811	0,9351	0,9400	0,8262	0,9158	0,9559	0,8804	0,9427	0,9700
$Q \rightarrow \sqrt{t}$	-	-	-	0,9755	0,5946	0,4882	0,7711	0,6077	0,4635	0,8744	0,4030	0,4484	0,5105
r^2	-	-	-	0,9744	0,9456	0,9826	0,9754	0,8976	0,9649	0,9850	0,9451	0,9869	0,9045
Higuchi k	$2,70 \times 10^3$	$1,65 \times 10^3$	$1,12 \times 10^3$	$8,16 \times 10^4$	$4,43 \times 10^4$	$2,81 \times 10^4$	$7,91 \times 10^4$	$6,88 \times 10^4$	$3,26 \times 10^4$	$7,05 \times 10^4$	$3,12 \times 10^4$	$2,69 \times 10^4$	$5,38 \times 10^2$
r^2	0,9183	0,9192	0,9691	0,9710	0,9518	0,9920	0,9783	0,8905	0,9815	0,9820	0,9435	0,9900	0,9512
Semilog. Higuchi k	$2,50 \times 10^2$	$2,05 \times 10^2$	$2,29 \times 10^2$	$1,43 \times 10^2$	$9,52 \times 10^3$	$8,53 \times 10^3$	$8,24 \times 10^3$	$7,68 \times 10^3$	$7,28 \times 10^3$	$1,24 \times 10^2$	$5,47 \times 10^3$	$7,79 \times 10^3$	$1,31 \times 10^1$
r^2	0,5915	0,6020	0,6901	0,8183	0,6954	0,7570	0,8289	0,6987	0,7478	0,8746	0,7549	0,8133	0,8401
Langen- bucher k	0,885	0,911	0,946	0,950	0,939	0,961	0,903	0,912	0,932	0,944	0,906	0,947	0,873
r^2	0,8381	0,8393	0,9081	0,9346	0,8824	0,9363	0,9408	0,8266	0,9152	0,9559	0,8809	0,9418	0,9741
Modifiye Langen- bucher a	0,544	0,612	0,639	0,683	0,648	0,633	0,470	0,465	0,482	0,576	0,364	0,498	0,829
b	$1,99 \times 10^3$	$1,46 \times 10^3$	$9,17 \times 10^4$	$7,13 \times 10^4$	$4,11 \times 10^4$	$2,35 \times 10^4$	$3,18 \times 10^4$	$3,25 \times 10^4$	$1,33 \times 10^4$	$4,11 \times 10^4$	$5,06 \times 10^5$	$1,11 \times 10^4$	$4,49 \times 10^2$
r^2	0,9290	0,9450	0,9794	0,9890	0,9557	0,9840	0,9955	0,9525	0,9672	0,9932	0,9715	0,9940	0,9902
Lapidus ve Lordi k	6,474	5,537	5,009	4,389	3,186	2,616	3,469	3,257	2,287	3,875	2,135	2,375	19,899
r^2	0,8970	0,9114	0,9683	0,9743	0,9455	0,9831	0,9754	0,8975	0,9655	0,9849	0,9451	0,9868	0,9045

M3	T1A	T2A	T1B	T2B	T1C	T2C	T4
0.0079	0.0045	0.0029	0.0048	0.0058	0.0038	0.0016	0.1875
0.9694	0.9873	0.9478	0.9809	0.9463	0.9902	0.9004	0.9976
0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	1,5
0.9353	0.9586	0.9035	0.9557	0.9048	0.9739	0.8573	0.9603
6.70×10^{-3}	3.74×10^{-3}	2.44×10^{-3}	3.95×10^{-3}	4.68×10^{-3}	3.18×10^{-3}	1.36×10^{-3}	1.23×10^{-1}
0.9565	0.9795	0.9344	0.9736	0.9336	0.9858	0.8866	0.0.9897
-	1.0991	7.15×10^{-1}	9.91×10^{-1}	9.78×10^{-1}	0.9539	0.4312	7.358
-	0.9949	0.9745	0.9940	0.9677	0.9949	0.0.9475	0.9845
1.45×10^{-3}	9.63×10^{-4}	5.68×10^{-4}	1.05×10^{-3}	1.31×10^{-3}	7.96×10^{-4}	3.44×10^{-4}	5.34×10^{-2}
0.9921	0.9981	0.9894	0.9972	0.9761	0.9944	0.9466	0.9982
4.57×10^{-2}	1.91×10^{-2}	1.48×10^{-2}	1.76×10^{-2}	2.01×10^{-2}	1.61×10^{-2}	6.51×10^{-3}	2.47×10^{-1}
0.7545	0.8742	0.7576	0.9013	0.8346	0.9232	0.7669	0.9487
0.968	0.958	0.931	0.931	0.933	0.955	0.912	2.2456
0.959	0.9797	0.9351	0.9754	0.9321	0.9854	0.8878	0.996
0.706	0.725	0.720	0.508	0.597	0.593	0.373	0.781
1.49×10^{-3}	8.85×10^{-4}	6.22×10^{-4}	4.51×10^{-4}	8.91×10^{-4}	4.66×10^{-4}	5.93×10^{-5}	4.01×10^{-2}
0.9857	0.9969	0.9682	0.9992	0.9843	0.9936	0.9702	0.9965
6.148	4.944	3.384	3.923	3.958	4.228	2.283	28.680
0.9920	0.9950	0.9745	0.9940	0.9675	0.9949	0.9475	0.9844

TABLO 21: Preparatlardan Dihidralazin Sülfat'ın % 50'sinin Çözünme Hızı Kinetiklerinin Matematik Modellere Uygulanmasının Araştırılması ve Bulguları

KİNETİK / KOD NO	M1	M2	M3	T1A	T2A	T1B	T2B	TIC	T2C	T4
Birinci k^1	0.0235	0.0157	0.0079	0.0045	0.0029	0.0048	0.0058	0.0038	0.0016	0.1875
Derece r^2	0.9054	0.9500	0.9694	0.9873	0.9478	0.9809	0.9463	0.9902	0.9004	0.9976
Sıfır k^0	0,4	0,3	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	1,5
Derece r^2	0.8314	0.9033	0.9353	0.9586	0.9035	0.9557	0.9048	0.9739	0.8573	0.9603
Hixson k	1.94×10^{-2}	1.33×10^{-2}	6.70×10^{-3}	3.74×10^{-3}	2.44×10^{-3}	3.95×10^{-3}	4.68×10^{-3}	3.18×10^{-3}	1.36×10^{-3}	1.23×10^{-1}
Crowell r^2	0.8824	0.9361	0.9565	0.9795	0.9344	0.9736	0.9336	0.9858	0.8866	0.0.9897
$Q \rightarrow \sqrt{t}$	-	-	-	1.0991	7.15×10^{-1}	9.91×10^{-1}	9.78×10^{-1}	0.9539	0.4312	7.358
	-	-	-	0.9949	0.9745	0.9940	0.9677	0.9949	0.0.9475	0.9845
Higuchi Eğim	4.95×10^{-3}	3.01×10^{-3}	1.45×10^{-3}	9.63×10^{-4}	5.68×10^{-4}	1.05×10^{-3}	1.31×10^{-3}	7.96×10^{-4}	3.44×10^{-4}	5.34×10^{-2}
Eşitliği r^2	0.9729	0.9893	0.9921	0.9981	0.9894	0.9972	0.9761	0.9944	0.9466	0.9982
Semilog. Eğim	1.00×10^{-1}	8.34×10^{-2}	4.57×10^{-2}	1.91×10^{-2}	1.48×10^{-2}	1.76×10^{-2}	2.01×10^{-2}	1.61×10^{-2}	6.51×10^{-3}	2.47×10^{-1}
Higuchi r^2	0.6697	0.7315	0.7545	0.8742	0.7576	0.9013	0.8346	0.9232	0.7669	0.9487
Langen- k	0.944	0.967	0.968	0.958	0.931	0.931	0.933	0.955	0.912	2.2456
bucher r^2	0.881	0.935	0.959	0.9797	0.9351	0.9754	0.9321	0.9854	0.8878	0.996
Modifiye a	0.751	0.810	0.706	0.725	0.720	0.508	0.597	0.593	0.373	0.781
Langen- b	6.21×10^{-3}	4.17×10^{-3}	1.49×10^{-3}	8.85×10^{-4}	6.22×10^{-4}	4.51×10^{-4}	8.91×10^{-4}	4.66×10^{-4}	5.93×10^{-5}	4.01×10^{-2}
bucher r^2	0.9448	0.9704	0.9857	0.9969	0.9682	0.9992	0.9843	0.9936	0.9702	0.9965
Lapidus Eğim	11.368	9.289	6.148	4.944	3.384	3.923	3.958	4.228	2.283	28.680
Lordi r^2	0.9381	0.9724	0.9920	0.9950	0.9745	0.9940	0.9675	0.9949	0.9475	0.9844

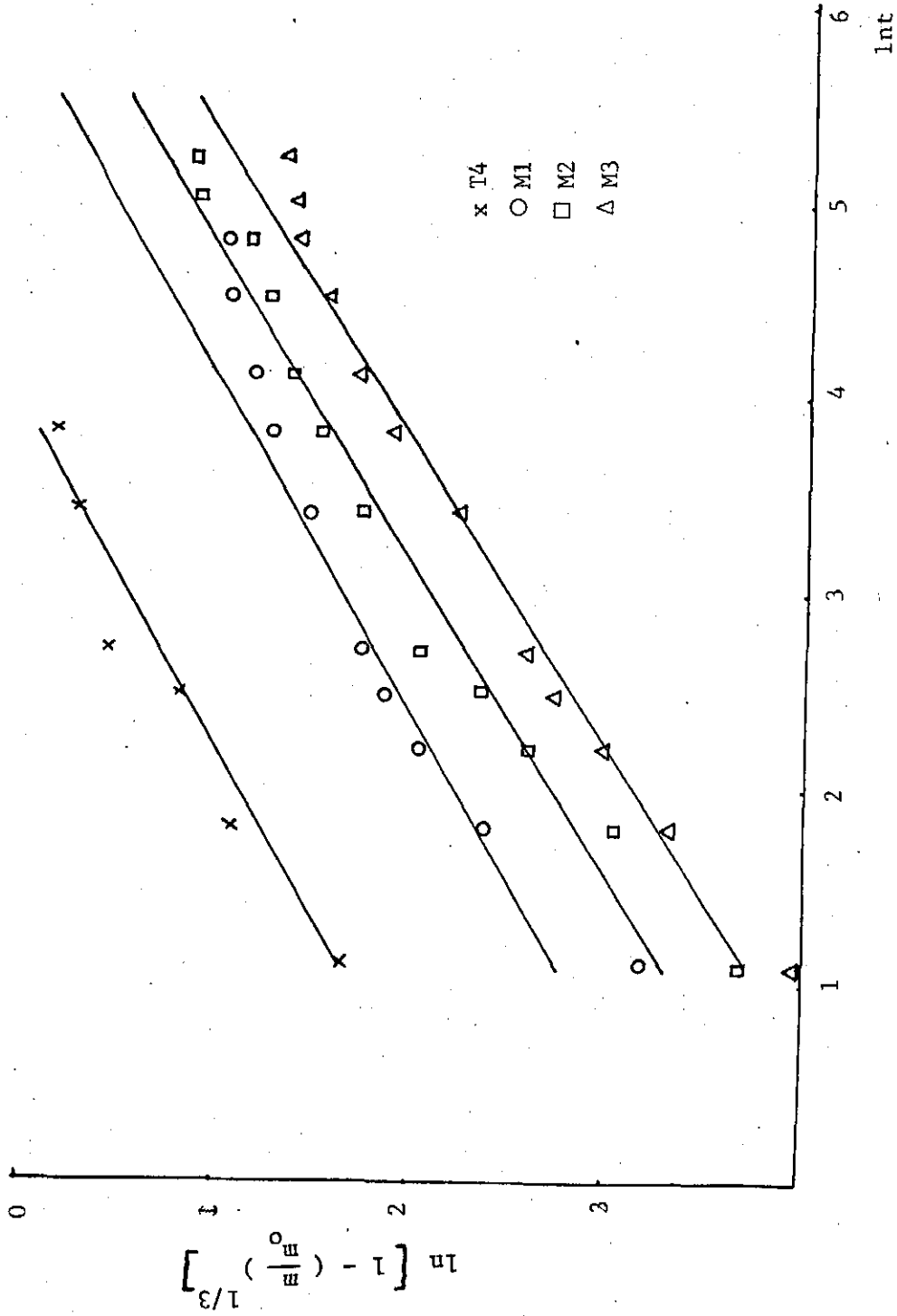
TABLO 22: Hazırlanan Mikrokapsüllerden Dihidralazin Sülfat'ın Modifiye Langenbucher Eğitliğine Göre Çözünme Hız Sabitelerinin Mann-Whitney U Testine Göre Karşılaştırılmasına Ait Bulgular

Kullanılan Mikrokapsül				U DEĞERLERİ			SONUÇ Z 95 OLASILIKLA
Kod No	Hız Sabiti (dak^{-1})	Kod No	Hız Sabiti (dak^{-1})	U_1	U_2	Tablo U	
M1	1.992×10^{-3}	M2	1.664×10^{-3}	0	36	29	Fark Var
		M3	9.170×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
M2	1.664×10^{-3}	M3	9.170×10^{-4}	0	36	29	Fark Var

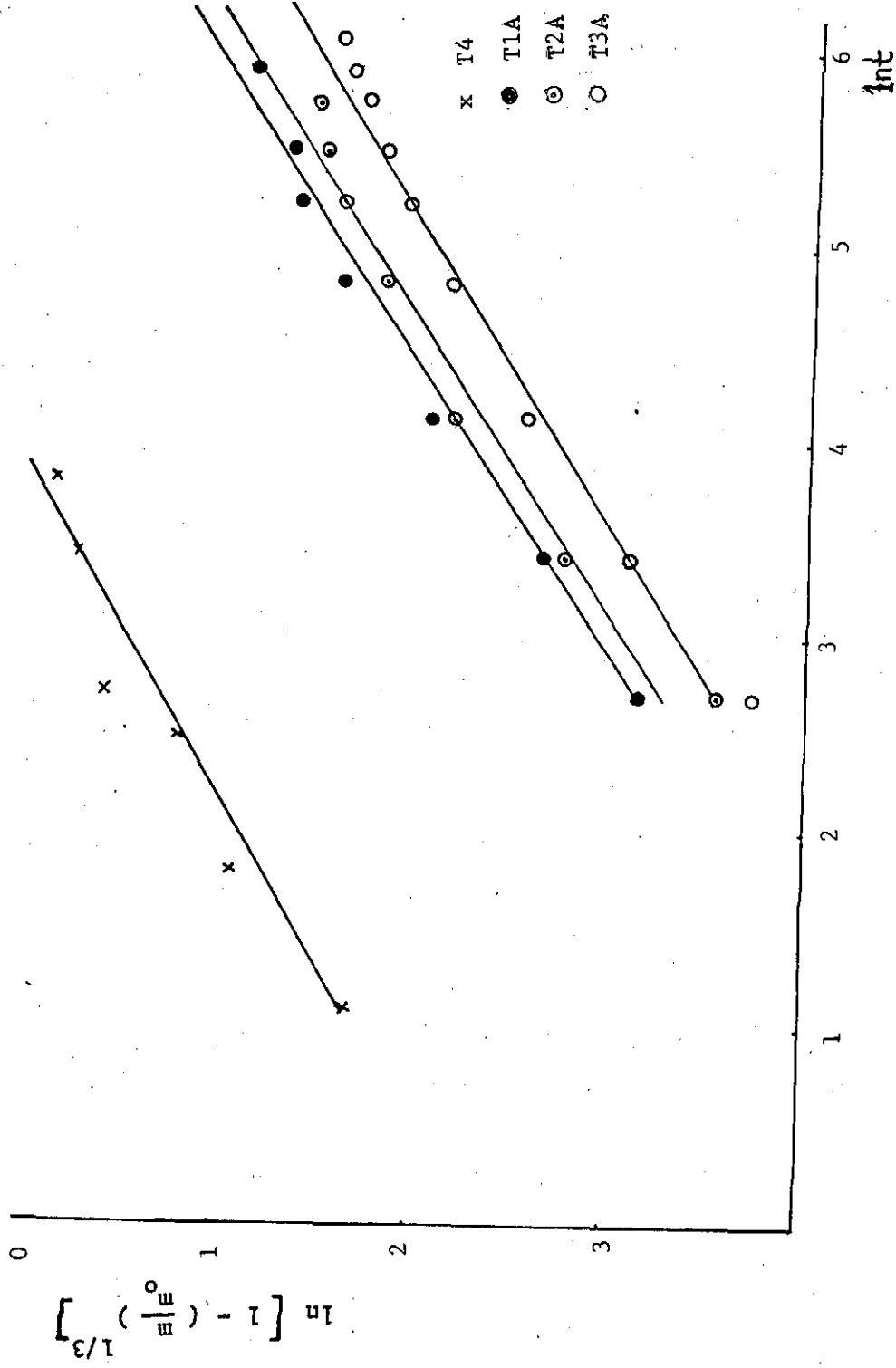
TABLO 23: Çalışılan Tabletlerde Dihidralazin Sülfat'ın Modifiye Langenbucher Eğitliğine Göre Çözünme Hız Sabitelerinin Parametrik Olmayan Önemlilik Testlerinden Mann-Whitney U testine Göre Karşılaştırılmalarına Ait Bulgular

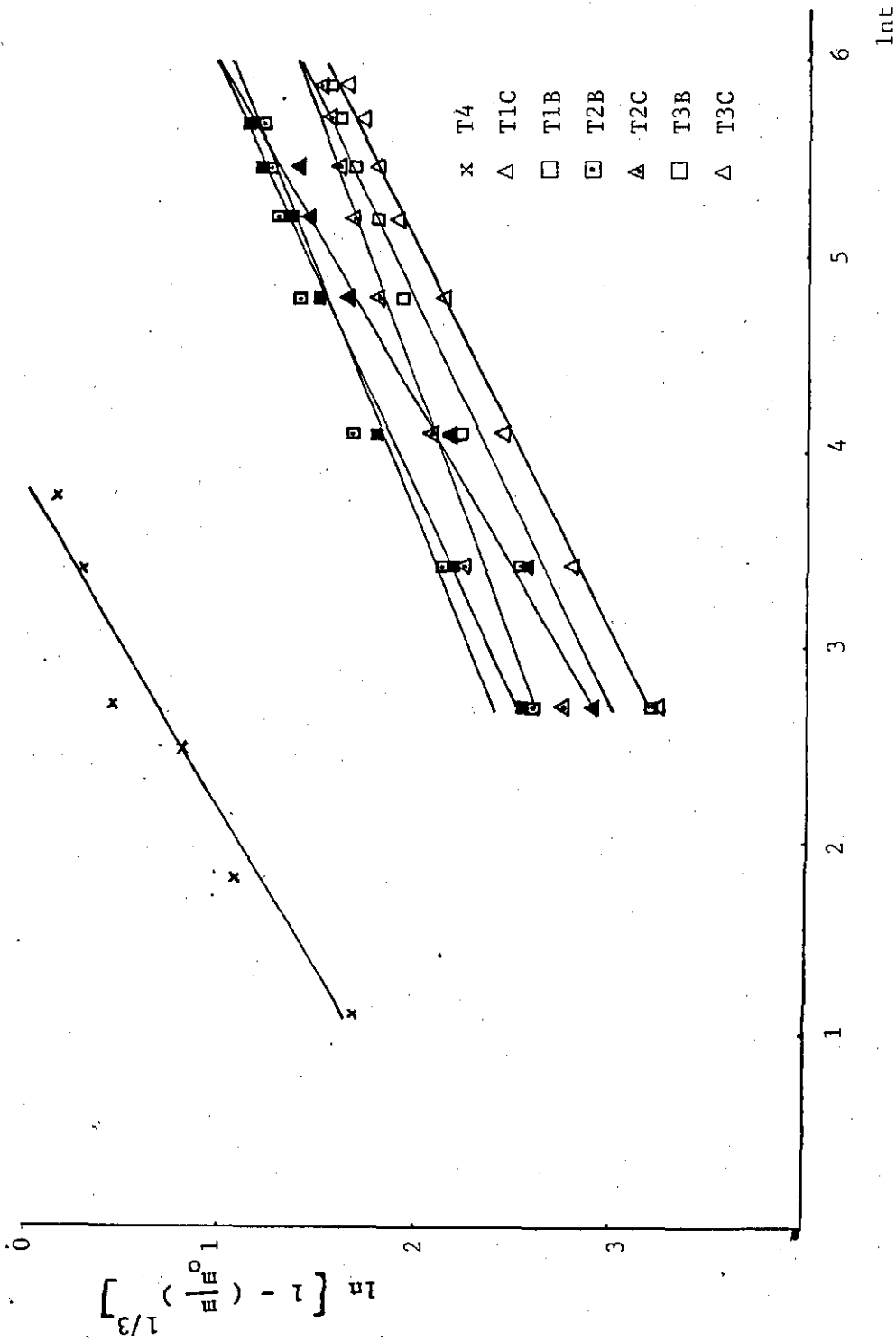
Kullanılan Tablet				U Değerleri			SONUÇ Z 95 OLASILIKLA
Kod No	Hız Sabiti (dak^{-1})	Kod No	Hız Sabiti (dak^{-1})	U_1	U_2	Tablo U	
T1A	7.13×10^{-4}	T1B	3.18×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T1C	4.11×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T2A	4.11×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T2B	3.25×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T2C	5.06×10^{-5}	0	36	29	Fark Var
		T3A	2.35×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T3B	1.33×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T3C	1.11×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T4	4.49×10^{-2}	36	0	29	Fark Var
		T1B	3.18×10^{-4}	T1C	4.11×10^{-4}	32	4
T2A	4.11×10^{-4}			31	5	29	Fark Var
T2B	3.25×10^{-4}			18	18	29	Fark Yok
T2C	5.06×10^{-5}			0	36	29	Fark Var
T3A	2.35×10^{-4}			5	31	29	Fark Var
T3B	1.33×10^{-4}			0	36	29	Fark Var
T3C	1.11×10^{-4}			0	36	29	Fark Var
T4	4.49×10^{-2}			36	0	29	Fark Var
T1C	4.11×10^{-4}	T2A	4.11×10^{-4}	18	18	29	Fark Yok
		T2B	3.25×10^{-4}	2	34	29	Fark Var
		T2C	5.06×10^{-5}	0	36	29	Fark Var
		T3A	2.35×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T3B	1.33×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T3C	1.11×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T4	4.49×10^{-2}	36	0	29	Fark Var
		T2A	4.11×10^{-4}	T2B	3.25×10^{-4}	0	36
T2C	5.06×10^{-5}			0	36	29	Fark Var
T3A	2.35×10^{-4}			0	36	29	Fark Var
T3B	1.33×10^{-4}			0	36	29	Fark Var
T3C	1.11×10^{-4}			0	36	29	Fark Var
T4	4.49×10^{-2}			36	0	29	Fark Var
T3A	2.35×10^{-4}	T2C	5.06×10^{-5}	0	36	29	Fark Var
		T3A	2.35×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T3B	1.33×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T3C	1.11×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T4	4.49×10^{-2}	36	0	29	Fark Var
T2C	5.06×10^{-5}	T3A	2.35×10^{-4}	36	0	29	Fark Var
		T3B	1.33×10^{-4}	36	0	29	Fark Var
		T3C	1.11×10^{-4}	36	0	29	Fark Var
		T4	4.49×10^{-2}	36	0	29	Fark Var
T3B	1.33×10^{-4}	T3C	1.11×10^{-4}	0	36	29	Fark Var
		T4	4.49×10^{-2}	36	0	29	Fark Var
		T3C	1.11×10^{-4}	13	25	29	Fark Yok
T3C	1.11×10^{-4}	T4	4.49×10^{-2}	36	0	29	Fark Var

Şekil 15: Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre Mikrokapsüllerden ve Nepresol® Tabletten Dihidralazin Sülfat'ın Çözünme Hızı Grafikleri

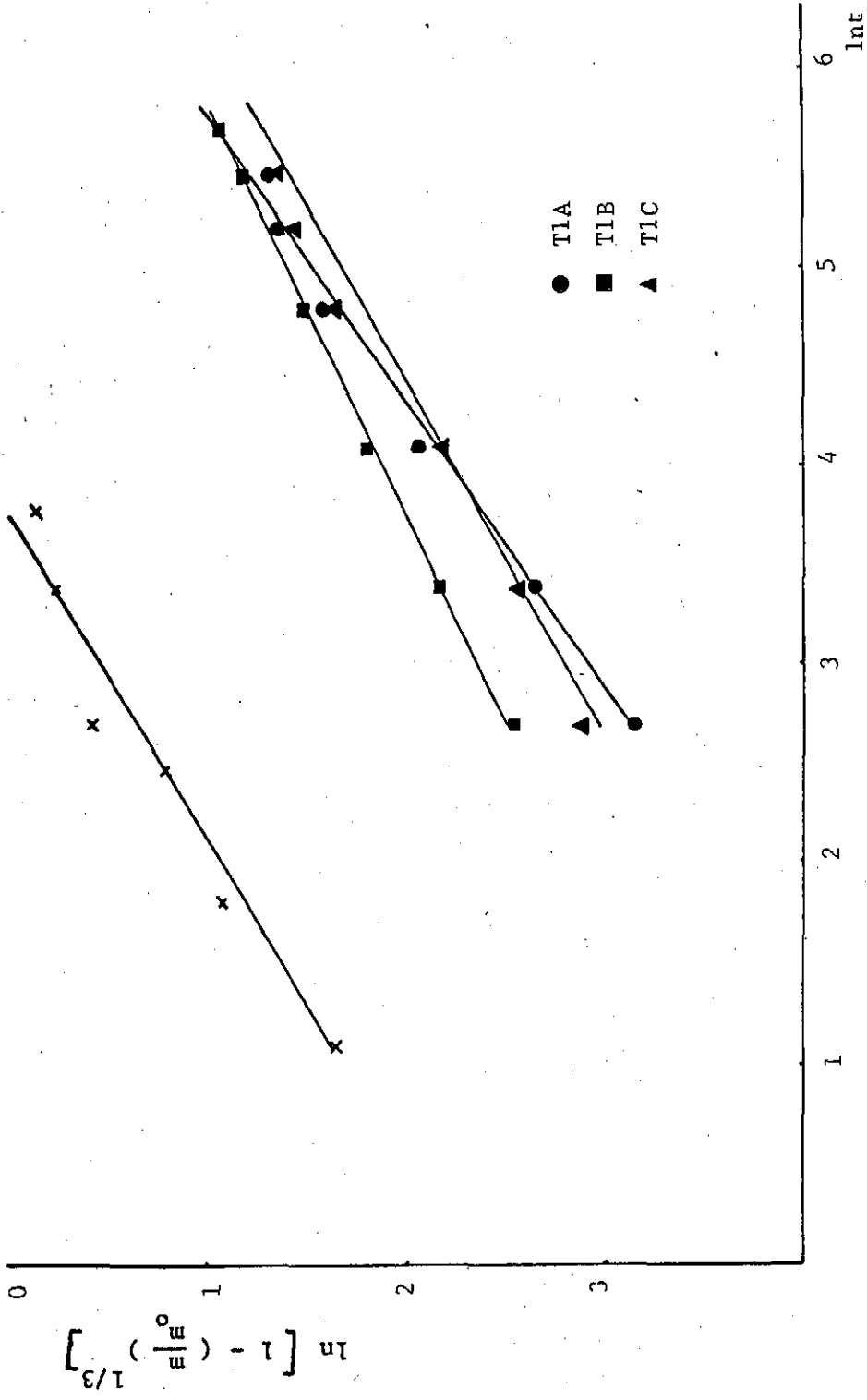


Şekil 16: Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre Farklı Çekirdek:Çeper Oranlarında Dağıtıcı Olarak Laktöz İçeren Tabletlerden Dihidralazin Sülfat'ın Çözünme Hızı Grafikleri

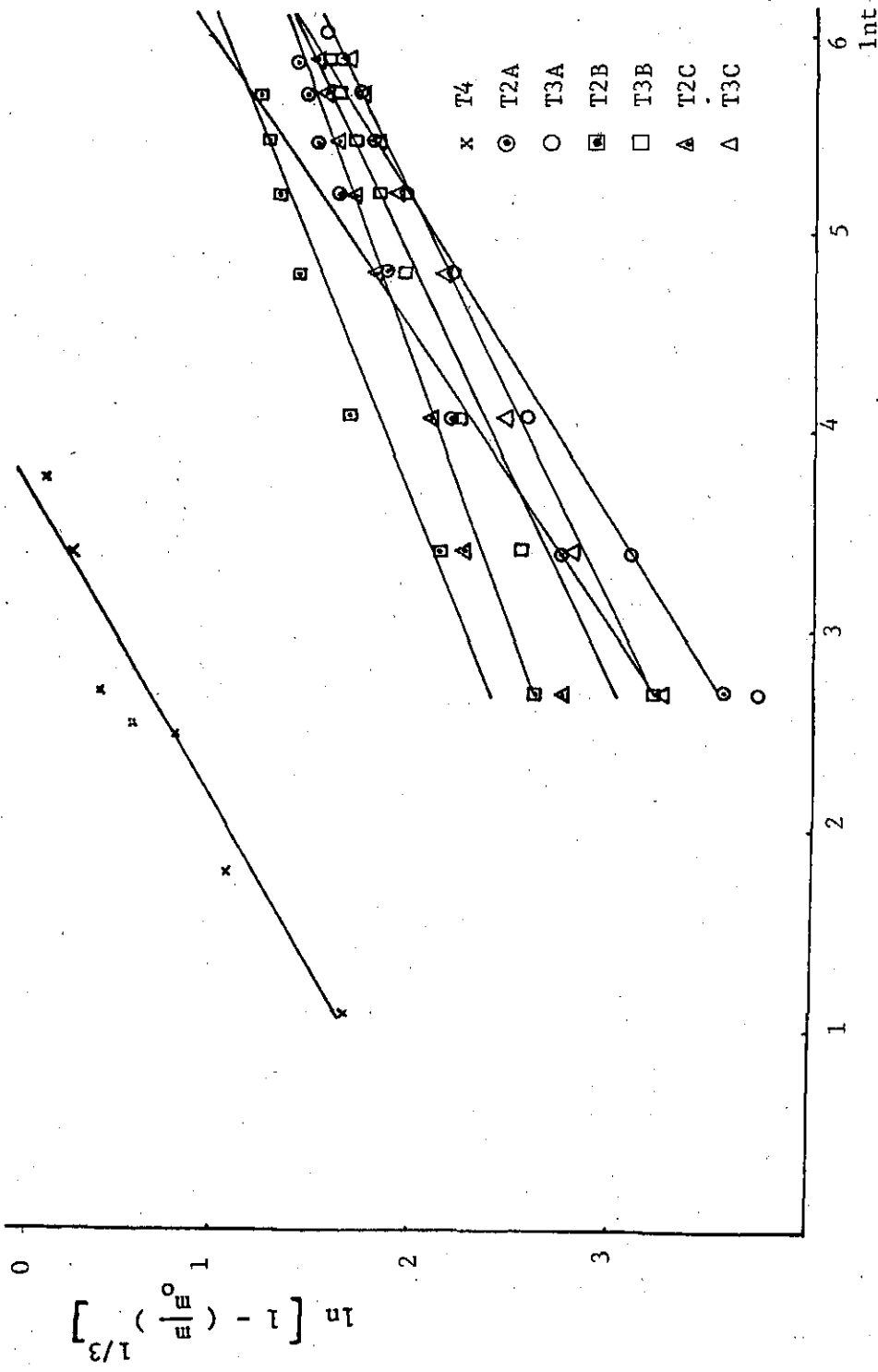




Şekil 17: Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre Farklı Çekirdek: Çeper Oranlarında, Dağıtıcı Olarak Avicel pH 101 İçeren Tabletlerden Dihidralazin Sülfat'ın Çözünme Hızı Grafikleri.



Şekil 18: Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre 1:1 Oranında Hazırlanan Mikrokapsüllerden Basılan Farklı Dağıtıcıları İçeren Tabletlerden Dihidralazin Sülfat'ın Çözünme Hızı Grafikleri



Şekil 19: Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre 1:2 Oranında Hazırlanan Mikrokapsüllerden Basılan Farklı Dağıtıcıları İçeren Tabletlerden Dihidralazin Sülfat'ın Çözünme Hızı Grafikleri

IV. TARTIŞMA

IV.1. Dihidralazin Sülfat'ın Stabilitesi

Dihidralazin Sülfat'ın literatürde verilen ince tabaka kromatografisi ile tanınmasına ait çalışmalardan olumlu sonuçlar alınamamıştır (134). İnce tabaka kromatografisi çalışmalarımızda, hem etken maddenin tanınması açısından hem de pH:8'de parçalandığı bilinen (118) dihidralazin sülfat'ın parçalanma ürünlerinin belirlenmesi açısından uygun çözücü sistemi ve plak seçimi çok sayıda denemeden sonra saptanmış ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmiştir. Dihidralazin sülfat alkali pH'larda dayanıksız bir maddedir. Youseff ve arkadaşları (118) pH 8'de dihidralazin sülfat'ın kaynar su banyosunda parçalandığını kolorimetrik yöntemle tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu durum, araştırmamızda geliştirdiğimiz çözücü sistemini kullanarak farklı Rf değerlerinde lekelerin belirlenmesi ile de kanıtlanmıştır (Tablo 11). Dihidralazin sülfat'ın en dayanıklı olduğu pH'nın 4 olduğu (118) ince tabaka kromatografisi çalışmalarımızda bu pH'daki dihidralazin sülfat çözeltilerinin Rf değerlerinde (0,41) değişiklik olmaması ile kanıtlanmıştır. Dihidralazin sülfat'ın sudaki çözeltisinin 48 saat dayanıklı olduğu bildirilmiştir (118). Tablo 10'da görüldüğü gibi bekletilmiş çözeltilerin Rf değerlerinde görülen düşme zamana bağlı olarak dihidralazin sülfat'ın parçalandığını göstermektedir.

Stabilite çalışmalarımızda kaynar su banyosu (96°C) kullanmamızın nedeni, mikrokapsülleme sırasında 80°C'ye kadar çıkan sıcaklığın dihidralazin sülfat'ın parçalanmasına etkisini incelemek içindir.

Dihidralazin sülfat'ın 0,1N HCl'deki stabilitesi üzerine literatürde bir çalışma yoktur. Araştırmamızda bu yöndeki çalışmalarımızdan kesin bir sonuca varamamış olmamıza rağmen dihidralazin sülfat'ın, pH 4 Asetat tamponundaki çözeltisinin dayanıklı, pH 8'deki çözeltisinin de farklı Rf değerlerinden dolayı dayanıksız olduğu kesinlik kazanmıştır.

Dihidralazin sülfat'ın stabilitesi mikrokapsüllendikten sonra da kontrol edilmiş ve mikrokapsüllenmiş dihidralazin sülfat'tan elde edilen ekstrakt ile, mikrokapsüllenmemiş toz dihidralazin sülfat'ın pH 4 asetat tamponundaki Rf değerlerinin (0,41) olduğu bulunmuştur.

IV.2. Dihidralazin Sülfat'ın Miktar Tayini

Dihidralazin sülfat'ın literatürde kayıtlı olan miktar tayini yöntemlerinden bir kısmı titrimetrik (114,115) yöntemler olup, spektrofotometrik miktar tayini yöntemi çok azdır. Dihidralazin sülfat'ın sudaki çözeltisinin U.V. spektrumu 220 ve 312 nm'lerde maksimum absorbans (133) göstermiştir. 220 nm'de duyarlı bir spektrofotometrik çalışma yapılamayacağından 312 nm'de çalışmalara geçilmiştir. Fakat 312 nm'de etken maddemizin absorbansı çalışılan konsantrasyonlarda çok düşük olduğundan bu dalga boyunda yapılan ön denemelerle kalibrasyon doğrusu çizimi için uygun sonuç alınamamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız kolorimetrik miktar tayini yöntemi Issopoulus P.B. 'nin verdiği yöntemin (117) modifiye şeklidir. Issopoulus P.B.'nin verdiği yöntemde suda, pH 4.5'a ayarlanarak % 0.05 amonyum molibdat'la renk reaksiyonundan yararlanılarak miktar tayini yapılmıştır. Çalışmamızda, yöntemi modifiye ederken düşünülen temel öge dihidralazin sülfat'ın en dayanıklı olduğu pH 4'de çalışma olanağı sağlayacak bir yöntem geliştirmektir. Bunun için amonyum molibdat'ın dihidralazin sülfat'ın pH 4'deki renk reaksiyonundan yararlanılmıştır. % 0.05 (a/h) konsantrasyonda kullanılan amonyum molibdat'ın pH 4 de dihidralazin sülfat ile verdiği renk stabil kalmayınca % 0.1 (a/h) konsantrasyonda amonyum molibdat kullanılarak uygun sonuç alınmıştır.

IV.3. Dihidralazin Sülfat Mikrokapsüllerinin Formülasyonu

Dihidralazin sülfat suda çözünen bir madde olduğundan suda çözünen maddelere uygulanan mikrokapsülleme yöntemlerinden biri olan Jalsenjak ve arkadaşlarının (67) geliştirdiği mikrokapsülleme yöntemi kullanılmıştır. Çeper maddesi olarak etil selülozun kullanılması ile dihidralazin sülfat'ın mikrokapsülü

hazırlanmıştır.

Dihidralazin Sülfat'ın etken madde olarak seçilmesinin nedeni; salıverilme hızını yavaşlatmak ve kısa olan etki süresini uzatmaktır.

Mikrokapsülleme işleminde, etken madde (çekirdek) ve çeper maddesinin oranları 1:1 ve 1:2 olarak sabit tutulmuştur. 2:1 oranı amacımızın dışında kaldığından uygulanmamıştır.

Mikrokapsülleme sırasında karıştırma hızı, mikrokapsül büyüklüğüne etkisi nedeni ile 560 devir/dak. 'da sabit tutulmuş, deneyin başlamasında oda sıcaklığına düşene dek aynı hızda karıştırılmıştır (66,90). Çünkü deney sırasında karıştırma hızının değiştirilmesi yada karıştırmaya ara vermek mikrokapsüllerin şekillerinin bozulmasına neden olmaktadır.

Soğutma hızının da mikrokapsüllerin şekline etkisi büyüktür. Hızlı yapılan soğutmayla mikrokapsülün yüzeyi pürüzlü olmakta ve gözenekler yüzeyden çekirdek maddeye kadar uzanmaktadır.

Hazırlanan mikrokapsüllerin partikül büyüklüğü dağılımı, hazırlandıktan sonra birbirine yapışan ve kurutmadan sonra da ayrılmayan mikrokapsüller olması nedeni ile duyarlı sonuç alınamayacağından yapılmamış ve in vitro çözünme hızı deneylerinde elek analizi sonucunda 1:1 oranından 710 μm , 1:2 oranından 710 μm ve 1000 μm elek açıklıklarında tutulan mikrokapsüller ayrılarak kullanılmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız yöntemle mikrokapsüllemeye çekirdek:çeper oranı düştükçe partikül büyüklüğünün arttığı bildirilmiştir (67). Araştırmamızda 1:2 oranından 1000 μm elek açıklığında tutulan mikrokapsüllerin fazla olması ile bu durum kanıtlanmıştır.

IV.4. Dihidralazin Sülfat Mikrokapsüllerinden Tablet Formülasyonu

Çalışmamızda etil selülozla kaplanmış mikrokapsüllerin partikülleri büyük olduğundan ve etil selülozla kaplı mikrokapsüllerin akış özellikleri iyi olmadığından (89) tabletler, mikrokapsüller tartılıp, mühreye konduktan sonra elle basılmıştır.

IV.4.1. Tabletlerin Sertliğinin Belirlenmesi

Mikrokapsüllerden tablet formülasyonuna başlarken temel düşüncemiz farklı basınçların kullanılması ile tablet basılması ve bu tabletlerin çözünme hızı farklılıklarını karşılaştırılması idi. Fakat tablet makinamızda basıncı gösteren kısım olmadığından tabletlerin farklı sertliklerde basılması yoluna gidilmiştir. 4 kg sertlikte basılan tabletlerin çözünme hızı incelenmiş ve bu sertlikte etken maddenin çok az bir kısmının (%10-15) salıverildiği gözlenmiştir. Bu durum karşısında salıverilen etken madde miktarını artırmak için tablet sertliği 2 kg'a düşürülmüştür. Bu sertlikte de etken maddenin salıverilen miktarı düşük (%20-30) çıkınca tabletlere dağıtıcı madde eklenmiştir. Tabletler 2 kg sertlikte olmasına rağmen ufalanma-aşınma kontrolündeki kayıp en fazla % 0.08 çıkmıştır. Bu sonuç Shafer ve arkadaşlarının (135) bildirdikleri yöntemle yapılan testte % 0.8'den az ağırlık kaybı gösteren klasik tabletlerin iyi olarak değerlendirilmesi gerektiği görüşüne uygunluk göstermektedir.

IV.4.2. Dağıtıcı Madde ve Oranlarının Belirlenmesi

Dağıtıcı olarak seçilen maddenin çabuk dağılabilmesi ve suda çözünmesi özellikleri gözönünde bulundurularak Avicel PH 101 ve laktoz kullanılmıştır. Laktozun suda kolay çözünmesi, Avicel PH 101'in ise hemen dağılması ile tabletlerde kanalcıkların oluşacağı ve buradan etken maddenin daha kolay salıverileceği düşünülmüştür.

Mikrokapsüllenmiş dihidralazin sülfat ile hazırlanan tabletlerden etken maddenin çözünme hızına ve salıverilen toplam madde miktarına, dağıtıcı miktarının etkisini incelemek için değişik oranlarda dağıtıcı kullanılmıştır. Mikrokapsül ağırlığının % 50'si oranında laktoz ve Avicel PH 101, salıverilen toplam madde miktarına etkisi açısından uygun sonuç vermiştir. Aynı dağıtıcının farklı oranlarda kullanılmasının çözünme hızına etkisini inceleyebilmek için Avicel PH 101 % 25 oranında da eklenmiştir.

IV.5. Çözünme Hızı

Mikrokapsüllerden etken maddenin salıverilmesi; enzimatik sindirim, çeper maddesinin çözünmesi ve difüzyon yollarıyla olur (88). Enzimatik sindirim biyokimyasal, çeper maddesinin çözünmesi fizikokimyasal bir olaydır. Difüzyon ise fiziksel bir işlem olduğundan çeper maddesi çözünmez, fakat çeper geçirgendir. Çalışmamızda hazırlanan mikrokapsüllerden etken maddenin salıverilmesi pasif difüzyon yolu ile gerçekleşmektedir, çünkü etil selülozun çeper olarak kullanıldığı dihidralazin sülfat mikrokapsülleri, çözünme deneyleri sonunda dezentegre olmamıştır.

Mikrokapsüller plastik bir matriks gibi hareket ederler (136). Çözücü ortam, mikrokapsül çeperinden geçerek (penetre olarak) dihidralazin sülfat'ı çözer. Bu olay mikrokapsül çeperi içinde doymuş bir dihidralazin sülfat çözeltisi oluşturur. Bu doymuş tabaka mikrokapsül ile çözücü ortam arasında bir konsantrasyon farkı oluşturur. Çözünme ilerledikçe, çözülmüş olan dihidralazin sülfat çözücüye geçer.

Mikrokapsüllenmiş olan maddenin toplam salıverilme hızı R, Eşitlik-10 ile gösterilebilir (64).

$$R = f (p + s + p_1) \quad (\text{Eşitlik-10})$$

p : Çeper maddesinden penetre olan çözücü moleküllerinin penetrasyon hızı

s : Etken maddenin çözücü içinde çözünme hızı

p_1 : Çözülmüş olan etken maddenin çeperden çözünme ortamına penetrasyon hızı

Mikrokapsüllerden etken maddenin salıverilme hızı çekirdek:çeper oranına ve mikrokapsül büyüklüğüne (67) bağlıdır. Çeper kalınlığının artması ile salıverilmenin gecikeceği birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (68). Araştırmamızda hazırlanan dihidralazin sülfat mikrokapsüllerinde; çekirdek:çeper oranı 1:1 olanlarda t % 50 zamanı 21 dakikadır. Çekirdek:çeper oranı düşükçe çeperin kalınlaşacağı, dolayısıyla salıverilme hızının gecikeceği düşünülür.

Araştırmamızda da hesaplanan t % 50 zamanı çekirdek: çeper oranı düştükçe daha uzamaktadır; 1:2 çekirdek:çeper oranında 710 µm için 39 dakika, 1000 µm için 72 dakikadır.

Aynı çekirdek:çeper oranındaki (1:2) küçük mikrokapsüller içeriklerini büyüklerden daha çabuk salıvermişlerdir. Araştırmamızda hazırlanan 1:2 oranındaki mikrokapsüllerden 710 µm partikül büyüklüğünde olanlarda t % 50 zamanı 39 dakika, 1000 µm partikül büyüklüğünde olanlarda ise t % 50 zamanı 72 dakikadır. Bu durum Nixon ve arkadaşlarının (47) çalışmaları ile uyum içindedir.

Mikrokapsüllerin kurutulması sırasında çözücü buharlaşırken mikrokapsül yüzeyine mikrokapsüllenmemiş etken madde toplanabilir (64,137). Bu nedenle, hazırladığımız dihidralazin sülfat mikrokapsüllerinden etken maddenin % 5-12'si ilk 3 dakikada salıverilmiştir. 1:2 çekirdek:çeper oranındaki mikrokapsüllerden başlangıçta salıverilen miktar 1:1 oranından daha düşüktür. Bunun nedeni kalın olan çeper maddesinin gözenekleri daha fazla doldurması ve çeper üzerinde serbest dihidralazin sülfat'ın tutulması için az yer bırakılması olabilir.

Hazırladığımız dihidralazin sülfat mikrokapsüllerinde etken maddenin bir kısmı mikrokapsül içinde kalmış ve salıverilmemiştir. Bu durum çekirdek:çeper oranı 1:2 olan mikrokapsüllerde daha belirgindir (Tablo 18). Bunun nedeni tek başına tablet kaplama için uygun bir madde olan etil selülozun suda ve gastrointestinal sıvılarda çözünmemesi olabilir (138).

Dihidralazin sülfat mikrokapsüllerinden hazırlanan tabletlerden de etken maddenin salıverilmesi pasif difüzyonla gerçekleşir. Çünkü tabletlerin hazırlandığı mikrokapsüllerden etken maddenin salıverilmesi pasif difüzyonla gerçekleşir. Hazırlanan tabletlerden etken maddenin salıverilme hızı kullanılan mikrokapsülün çekirdek:çeper oranına ve mikrokapsül büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir (Şekil 13,14).

Etken maddenin salıverilmesini en fazla geciktiren dağıtıcı olarak laktoz

bulunmuş, avicel pH 101'in farklı oranları için salıverilme de farklı bulunmuştur. % 50 Avicel pH 101 içeren mikrokapsüller, % 25 Avicel pH 101 içeren mikrokapsüllerden etken maddeyi daha çabuk salıvermişlerdir. Tabletlerden ve mikrokapsüllerden salıverilen ilacın t %50 zamanları Tablo 18 ve 19'da görülmektedir.

Dihidralazin sülfat'ın piyasa tabletinin (Nepresol®) salıverilme hızı da çalışmamızda incelenmiş ve t % 50 değeri 3.4 dakika bulunmuştur. Bu değer, Tablo 18 ve 19'da görülen mikrokapsüllerin ve mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerin t % 50 değerleri ile karşılaştırıldığında, hazırladığımız preparatların dihidralazin sülfat'ın salıverilme hızını geciktirdiğini göstermektedir.

IV.6. Çözünme Hızı Kinetiği:

Hazırlanan preparatların ve piyasa tabletinin çözünme hızlarının tek bir matematik modele uymayacağı, tek bir modelin etken maddenin salıverilmesinin her aşamasını yeterli ve en iyi bir biçimde göstermeyebileceği bilinmektedir (106,136). Bu nedenle hazırlanan preparatlardan dihidralazin sülfat'ın çözünme hızı bulgularının en iyi uyduğu matematik modeli saptayabilmek için ; birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell (103), $Q \rightarrow \sqrt{t}$, Higuchi, Semilogaritmik Higuchi (108), Langenbucher (106), modifiye Langenbucher (107) ve Lapidus-Lordi (109) eşitlikleri kullanılmıştır.

Hazırlanan preparatlardan dihidralazin sülfat'ın çözünme hızı kinetiklerini incelerken bulunan determinasyon katsayılarının büyüklüğüne göre hangi matematiksel ^{modele} daha büyük uyum gösterdiği saptanmıştır. Çalışılan preparatların en yüksek uyum gösterdiği matematiksel modeller; Modifiye Langenbucher (107) Higuchi, $Q \rightarrow \sqrt{t}$ (108), Lapidus-Lordi (109) eşitlikleridir.

Hazırlanan preparatlardan bazıları birinci derece ve Hixson-Crowell (103) eşitliklerine de uyum göstermişse de en iyi uyumu gösteren matematiksel model olarak Modifiye Langenbucher eşitliği bulunmuştur (Tablo 20).

Langenbucher (106) eşitliğine göre çözünmeden kalan ilacın yüzdesinin küp kökünün $[(mt/m_0) 1/3]$ zamana karşı incelenmesi ile düşük determinasyon katsayısı elde edilmesi üzerine Ağabeyoğlu'nun (107) geliştirdiği Modifiye Langenbucher

eşitliği uygulanmış ve sonuçta en yüksek determinasyon katsayısı bu eşitlikte elde edilmiştir.

Birinci derece kinetiğinde bulgularımızdaki mikrokapsüller ve bunlardan hazırlanan tabletlerin determinasyon katsayıları reaksiyon hızının konsantrasyonla ilişkisinin olduğunu fakat bu ilişkinin çok kuvvetli olmadığını göstermektedir. Birinci derece kinetiğinde reaksiyon hızının konsantrasyona bağımlı olduğu gözönünde tutulursa, sıfır derece kinetiğinin düşük determinasyon katsayısı vermesi beklenen bir durumdur.

Hixson ve Crowell (103) eşitliğini çözünme hızı kinetiği açısından incelediğimizde mikrokapsüllerden ve tabletlerden elde edilen determinasyon katsayılarının düşük olması aşağıdaki nedenlere bağlı olabilir. Hixson ve Crowell (103) çözünme hızını konsantrasyon ve yüzey alanına bağlamışlardır. Mikrokapsüllerde ise başlangıçta çözücü etken madde ile değil çeper maddesi ile temastadır. Dolayısıyla Hixson ve Crowell'in öne sürdüğü yüzey alanı yaklaşımı mikrokapsüllerde geçerli değildir. Mikrokapsül yüzeyinde bulunan etken maddeler için bu durum söz konusu olabileceğinden t % 50 determinasyon katsayılarının yüksek çıkması beklenebilir. Ayrıca Hixson ve Crowell eşitliği tek bir kristal gözönüne alınarak geliştirildiğinden ve hazırlanan preparatlarda birçok partikül olduğundan çözünme hızı verileri değerlendirilirken düşük determinasyon katsayısı ile karşılaşılacağı düşünülebilir.

Etken maddemiz olan dihidralazin sülfat'ın çözünme hızı kinetiği Higuchi'nin (108) pelletlerden ilaçların salıverilmesi eşitliğine de yüksek determinasyon katsayısı ile uyum göstermiştir. Higuchi'ye göre ilacın küresel pelletlerden üç yönlü süzülmesi iki mekanizma ile gerçekleşir.

a) İlacın etrafını çevreleyen tek tür matriksden basit diffüzyon ile ekstraksiyonu,

b) İlacın ilaç matriks fazı gözeneklerinden, çatlaklar ve granüleler arasına girebilen sıvıyla süzülmesi.

Mikrokapsüllerin ve tabletlerin çözünme deneyleri sonunda dezentegre olmamaları etken maddemizin pasif difüzyonla salıverildiğini kanıtlamaktadır. Plastik bir matriks gibi hareket eden mikrokapsüllerde (136) çözücü mikrokapsül çeperini geçerek dihidralazin sülfat'ı çözer ve çözülmüş olan dihidralazin sülfat'ın çözücüye geçmesi ile Higuchi'nin önerdiği birinci ve ikinci mekanizma gerçekleşir.

Etken maddemizin çözünme hızı kinetiği için uygulanan bir diğer matematiksel model Higuchi'nin $Q \rightarrow \sqrt{t}$ eşitliğidir (108). Bu eşitlik modifiye Langenbucher'den sonra en yüksek determinasyon katsayısına sahip eşitliklerden biridir. Burada yüksek determinasyon katsayısı elde edilmesi çözünme anında şu aşamaların geçtiğini

- a) Çözücünün tablete veya mikrokapsüle penetre olmak üzere hareket ettiği,
 - b) Polimer matriksi hidrate ettiği,
 - c) Etken maddenin çözüldüğü ve bu hidrate matriksden dışarı difüzlendiği
- bildirmektedir.

Lapidus ve Lordi eşitliğinde (109) $Q \rightarrow \sqrt{t}$ ile aynı determinasyon katsayıları elde edilmiştir. Tablo 6'da $Q \rightarrow \sqrt{t}$ eşitliğinde dikey eksenle tablet alanı hesaba girmiştir. Tablette bu alan çözünme anında sabit olarak kabul edildiğinden ordinattaki değerlerin aynı sayıya bölünmesi ile Lapidus ve Lordi eşitliğindeki alanın hesaba girmemiş şekliyle bulunan determinasyon katsayıları aynı olacaktır.

Lapidus ve Lordi (109) çözünme anında difüzyon alanınının sabit kalmayacağını lateral genişlemeye bağlı olarak bu alanın genişleyeceğini savunarak geliştirdikleri denklemde tablet alanını çıkarıp yerine etkili difüzyon alanı kavramını sokmuşlardır. Determinasyon katsayısının bulunmasında bu alan hesaplara girmemektedir. $Q \rightarrow \sqrt{t}$ ile Lapidus ve Lordi eşitliklerindeki eğimlerin farklı çıkması beklenen bir durumdur. Her iki denklemin dikey eksenindeki değerler farklı olacağından eğimler de farklı bulunmuştur.

Modifiye Langenbucher denklemi (107) dihidralazin sülfat'ın mikrokapsüllerden ve tabletlerden salıverilmesini linearize etmede en iyi yaklaşım olarak görüldükten sonra farklı çekirdek:çeper oranındaki mikrokapsüller bu yönde incelenmiştir. Farklı oranlarda hazırlanan mikrokapsüllerde salıverilme hız sabitesinin önemli farklılık göstermesi salıverilme hızının çekirdek: çeper oranının fonksiyonu olduğunu göstermektedir.

Farklı çekirdek:çeper oranlarında hazırlanan ve aynı dağıtıcıyı içeren mikrokapsüllerden basılan tabletlerin salıverilme hız sabiteleri arasındaki farklılık T1B ve T2B tabletleri dışında önemlidir. Bu da farklı çekirdek:çeper oranlarında mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerin salıverilme hızının çekirdek:çeper oranının fonksiyonu olduğunu kanıtlamaktadır.

Aynı çekirdek:çeper oranında mikrokapsüllerden hazırlanan ve farklı dağıtıcılar içeren tabletlerden salıverilme hız sabiteleri arasındaki fark T2B ve T3C tabletleri dışında önemli bulunmuştur. Bu da genel olarak mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerde salıverilme hızına dağıtıcı etkisinin önemini göstermektedir.

İsviçre İlaç Piyasasından sağlanan Nepresol[®] tabletlerin çözünme hızı kinetikleri de incelenmiş ve bu tabletlerde dihidralazin sülfat'ın çözünme hızı kinetiği Modifiye Langenbucher eşitliğine (107) en iyi uyumu göstermiştir. Modifiye Langenbucher eşitliğinden sonra en iyi uyumu 1. derece kinetiği göstermiştir. Bu da reaksiyon hızının konsantrasyonla ilişkisinin çok kuvvetli olduğunu kanıtlamaktadır. Reaksiyon hızı konsantrasyonla ilişkili olunca sıfır derece kinetiğinin düşük determinasyon katsayısı vermesi doğaldır.

Ayrıca Nepresol[®] tablet; Hixson-Crowell (103), Higuchi, $Q \rightarrow \sqrt{t}$ (108), Lapidus ve Lordi (109), Langenbucher (106) eşitliklerine daha düşük determinasyon katsayısı ile uyum göstermiştir.

Dihidralazin sülfat'ın Nepresol[®] tabletlerinden Modifiye Langenbucher eşitliğine göre salıverilme hız sabitesi ile mikrokapsüllerden hazırlanan

tabletlerin salıverilme hız sabiteleri arasındaki farklılık önemli bulunmuştur (Tablo 23).

Sonuç olarak, bu çalışmada hazırlanan farklı çekirdek:çeper oranındaki mikrokapsüllerin ve bu mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerin t % 50 değerleri piyasa tableti olan Nepresol[®] tabletin t%50 değerinden (3.14 dakika) daha uzundur. Bu da dihidralazin sülfat'ın salıverilme hızını geciktermeye kullanılan yöntemlerle başarılı olduğunu gösterir.

Araştırmamızın amaçlarından biri Dihidralazin Sülfat'ın salıverilme hızını geciktirmektir. Uzun etkili preparatının planlanması amacıyla salıverilme hızını geciktirmek için hazırlanan mikrokapsüllerde, en uygun sonucun M3 kodlu mikrokapsül (t % 50= 72 dakika) ve mikrokapsüllerden hazırlanan tabletlerde ise en uygun sonucun T3A kodlu tablet (t % 50 = 410 dakika) ile alındığını t%50 sonuçlarına bakarak söylemek mümkündür. Elde edilen bu bulgular uzun etkili bir dihidralazin sülfat preparatının formülasyonu için in vivo çalışmaların başlatılabilmesinde bir hareket noktası olarak kullanılabilir.

Ö Z E T

Araştırmamızın amacı, mikrokapsülleme yöntemi kullanarak dihidralazin sülfat'ın salıverilme hızını yavaşlatmak ve etki süresini uzatmaktır.

1.4 dihidrazinoftalazin türevi olan dihidralazin sülfat'ın kimyasal ve fizikokimyasal özellikleri kontrol edilmiş ve bilinmeyenler araştırılmıştır.

Dihidralazin sülfat'ın stabilitesi ince tabaka kromatografisi ile çalışılmış, pH 4 asetat tamponunda ve kaynar su banyosunda (96°C) parçalanma ürününe rastlanmamıştır.

Kaplama maddesi olarak etil selüloz kullanılarak suda çözünen maddelere uygulanan mikrokapsülleme yöntemi ile dihidralazin sülfat mikrokapsülendirilmiştir. Mikrokapsülleme işleminde, etken madde ve çeper maddesinin oranları 1:1 ve 1:2 olarak sabit tutulmuştur.

Hazırlanan mikrokapsüllere laktoz ve farklı oranlarda Avicel PH 101 gibi dağıtıcılar eklenerek 2 kg sertlikte tabletler basılmıştır.

Dihidralazin sülfat'ın piyasa tabletinden (Nepresol®), hazırlanan mikrokapsüllerinden ve mikrokapsülden hazırlanan tabletlerinden etken maddenin salıverilmesi USP XX sepet yöntemi ile araştırılmıştır.

Elde edilen salıverilme hızları karşılaştırılarak tabletlerden ve mikrokapsüllerden salıverilmenin piyasa tabletine kıyasla daha yavaş olduğu gösterilmiştir. Salıverilme hız sabiteleri, birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell, $Q \rightarrow \sqrt{t}$, Higuchi, Semilogaritmik Higuchi, Langenbucher, Modifiye Langenbucher, Lapidus ve Lordi eşitliklerinde hesaplanmış; tablet ve mikrokapsüllerin Modifiye Langenbucher eşitliğine en iyi uyumu gösterdiği bulunmuştur.

Araştırmamızda amaç göz önünde tutularak M3 kodlu mikrokapsül ($t_{z50} = 72$ dakika) ile T3A kodlu tabletin ($t_{z50} = 410$ dakika) en uygun özellikleri taşıdığı t_{z50} değerlerine bakarak söylenebilmektedir.

S U M M A R Y

The purpose of this study is to encapsulate dihydralazine sulphate in order to slow the release rate and to prepare sustained release dosage forms.

The chemical and physicochemical properties of dihydralazine sulphate (1,4 dihydrazinophthalazine derivative) were controlled and the unknown properties were investigated.

The stability of dihydralazine sulphate is controlled by thin layer chromatography. There was no degradation product in pH 4 acetate buffer and in boiling water bath (96°C).

Dihydralazine sulphate was encapsulated by a method applied to water soluble materials by using ethyl cellulose as the coating material. In the micro-encapsulation process, the core: wall ratio is kept constant as 1:1 and 1:2.

Tablets of 2 kg hardness was prepared from microcapsules by adding lactose and different ratios of Avicel PH 101 as disintegrating material.

The release properties of dihydralazine sulphate from tablet in market (Nepresol®), the prepared microcapsules and tablets prepared from microcapsules were investigated by U.S.P. XX Basket method. The dissolution rates were compared and it was shown that the release from tablets and microcapsules were slower than the Nepresol® tablets. Dissolution rate constants were calculated from first-order, zero-order, Hixson-Crowell, $Q \rightarrow \sqrt{t}$, Higuchi, Semilogarithmic Higuchi, Langenbucher, Modified Langenbucher, Lapidus-Lordi equations.

Tablets and microcapsules showed the highest determination coefficient according to Modified Langenbucher equation.

The $t_{\% 50}$ values showed that M3 coded microcapsule ($t_{\% 50} = 72$ min.) and T3A coded tablet ($t_{\% 50} = 410$ min.) have properties well in accordance with the aim of our project.

K A Y N A K L A R

- 1- Green, B.K.: U.S. Patent, 2,800,458, July, 23, 1957.
- 2- Green, B.K., Schleicher, L.: U.S. Patent, 2,800,457, July, 23, 1957.
- 3- "Compendium Suisse des Medicaments", J. Neugebauer, S.A., Bâle, Switzerland, 356,1979-1980.
- 4- Madan, P.L.: Microencapsulation : an overview, Pharm. Tech., Dec.29(1977).
- 5- Luzzi, L.A.: Microencapsulation-Review, J. Pharm. Sci., 59,1367(1970).
- 6- Kondo, A.: Microcapsule Processing and Technology, Ed. Valkenburg, J.W.V, Marcel Dekker Inc., New York, 1976.
- 7- Nack, H.: Microencapsulation techniques, applications and problems, J.Soc. Cosmet. Chem., 21,85(1970).
- 8- Salib, N.N.: A Review of microencapsulation, Pharm. Ind., 39,506(1977).
- 9- Bakan, J.A., Anderson, J.L.: Microencapsulation. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy'de, Bölüm 13, Eds. L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L.Kanig, Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.
- 10- Chang, T.M.S., MacIntosh, F.C., Mason, S.G.: Semipermeable aqueous microcapsules. I. Preparation and properties, Can. J. Physiol. and Pharmacol., 44, 115(1966).
- 11- Chang, T.M.S.: Semipermeable microcapsules, Science, 146,524 (1964).
- 12- Watanabe, A., Hayashi, T.: Microencapsulation Techniques of Fuji Photo Film Co. Ltd., and Their Applications, Microencapsulation'da, Bölüm 2, Ed. J.R. Nixon, Marcel Dekker Inc., New York, 1976.
- 13- Shigeri, Y., Kondo, T.: Studies on microcapsules. III. Permeability of polyurethane microcapsule membranes, Chem. Pharm. Bull., 17, 1073(1969).

- 14- Koishi, M., Fukuhara, N., Kondo, T.: Studies on microcapsules. II. Preparation of Polyphthalamide microcapsules, Chem. Pharm. Bull., 17,804(1969).
- 15- Takamura, K., Koishi, M., Kondo, T.: Microcapsules XIV: Effects of membrane materials and viscosity of aqueous phase on permeability of polyamide microcapsules toward electrolytes, J. Pharm. Sci., 62,610 (1973).
- 16- Luzzi, L.A., Zoglio, M.A., Maulding, H.V.: Preparation and evaluation of the prolonged release properties of nylon microcapsules, J. Pharm. Sci., 59,338(1970).
- 17- Shigeri, Y., Koishi, M., Kondo, T., Shiba, M., Tomioka, S.: Studies on microcapsules. VI. Effect of variations in polymerization condition on microcapsule size, Can. J. Chem., 48, 2047 (1970).
- 18- Takamura, K., Koishi, M., Kondo, T.: Studies on microcapsules. IX: Permeability of polyphthalamide microcapsule membranes to electrolytes, Kolloid-Z. U.Z. Polymere, 248, 929(1971).
- 19- Shigeri, Y., Koishi, M., Kondo, T., Shiba, M., Tomioka, S.: Studies on microcapsules. VIII: Effect of some organic salts with short alkyl chain on microcapsule size, Kolloid-Z. U.Z. Polymere 249,1051(1971).
- 20- Shiba, M., Kawano, Y., Tomioka, S., Koishi, M., Kondo, T.: Studies on microcapsules. X. Electrophoretic behavior of polyphthalamide microcapsules containing aqueous solutions of polyelectrolytes, Kolloid-Z. U.Z. Polymere 249,1056(1971).
- 21- Shiba, M., Tomioka, S., Kondo, T.: Studies on microcapsules. XV. Electrophoretic behavior of carboxylated polyphthalamide microcapsules containing aqueous solutions of polyelectrolytes, Bull. Chem. Soc. Jap., 46, 2584 (1973).
- 22- Shiba, M., Kawano, Y., Tomioka, S., Koishi, M., Kondo, T.: Studies on microcapsules. XI. Electrophoretic behavior of polyphthalamide microcapsules containing aqueous solution of bovine serum albumin, Ibid., 44,2911(1971).

- 23- Wakamatsu, Y., Koishi, M., Kondo, T.: Studies on microcapsules. XVII. Effect of chemical structure of acid dichlorides and bisphenols on the formation of polyphenyl ester microcapsules, Chem. Pharm. Bull., 22, 1319(1974).
- 24- Chang, T.M.S., Johnson, L.J., Ronsome, O.J.: Semipermeable aqueous microcapsules. IV. Nonthrombogenic microcapsules with heparin-complexed membranes, Can.J. Physiol. Pharmacol., 45, 705(1967).
- 25- Chang, T.M.S., Poznansky, M.J.: Semipermeable aqueous microcapsules (Artificial cells) V. Permeability characteristics, J. Biomed. Mater. Res., 2, 187(1968).
- 26- Shiba, M., Tomioka, S., Koishi, M., Kondo, T.: Studies on microcapsules.V. Preparation of polyamide microcapsules containing aqueous protein solution, Chem. Pharm. Bull., 18, 803(1970).
- 27- Chang, T.M.S.: Microcapsules as artificial cells, Science Journal, 62, July, 1967.
- 28- Chang, T.M.S.: Semipermeable aqueous microcapsules (artificial cells): with emphasis on experiments in an extracorporeal shunt system, Trans. Amer.Soc. Artif. Int. Organs, 12, 13(1966).
- 29- Mori, T., Sato, T., Matuo, Y., Tosa, T., Chibata, I.: Preparation and characteristics of microcapsules containing asparaginase, Biotech. and Bioeng., 14, 663 (1972).
- 30- Chang, T.M.S., Poznansky, M.J.: Semipermeable microcapsules containing catalase for enzyme replacement in acatalasaemic mice, Nature, 218, 243 (1968).
- 31- Flinn, J., Nack, H.: What is happening in microencapsulation, Chemical Engineering, 74, 171(1967).

- 32- Foris, P.L., Brown, R.W., Phillips, P.S.: U.S. Patent 4,100,103; July 11, 1978, Microcapsules and Other Capsules-Advances since 1975'de, Ed. M.H. Gutcho, Noyes Data Corp., New Jersey, 3(1979).
- 33- Courts, A.: Gelatin emulsions in the formation of microcapsules, Sci. Food Emulsions Symposium, London (1972).
- 34- Bungenberg de Jong, H.G.: Crystallisation-Coacervation-Flocculation, Colloid Science'da, Bölüm 8, Ed. H.R. Kruyt, Vol. II., Elsevier, Publ. Co. Inc., New York, 1949.
- 35- Speiser, P.: Microencapsulation by coacervation, Spray Encapsulation, and Nanoencapsulation, Microencapsulation'da, Bölüm 1, Ed. J.R. Nixon, Marcel Dekker Inc., New York, 1976.
- 36- Madan, P.L.: Microencapsulation I. Phase separation or coacervation, Drug Development and Industrial Pharmacy, 4, 95(1978).
- 37- Phares, R.E., Sperandio, G.J.: Preparation of a phase diagram for coacervation, J. Pharm. Sci., 53,518(1964).
- 38- Yoshida, N., Thies, C.: The effect of neutral salts on gelatin-gum arabic complexes, J. Col. and Inter. Sci., 24,29(1967).
- 39- Madan, P.L., Luzzi, L.A.: Price, J.C.: Microencapsulation of a waxy solid: Wall thickness and surface appearance studies, J. Pharm. Sci., 63,280(1974).
- 40- Madan, P.L., Luzzi, L.A., Price, J.C.: Factors influencing microencapsulation of a waxy solid by complex coacervation, Ibid., 61,1586(1972).
- 41- Merkle, H.P., Speiser, P.: Preparation and in vitro evaluation of cellulose acetate phthalate coacervate microcapsules, Ibid., 62,1444(1973).
- 42- Luzzi, L.A., Gerraughty, R.I.: Effect of selected variables on the extractability of oils from coacervate capsules, Ibid., 53,429(1964).

- 43- Luzzi, L.A., Gerraughty, R.I.: Effect of selected variables on micro-encapsulation of solids, *Ibid.*, 56, 634(1967).
- 44- Palmieri, A.: Microencapsulation and dissolution parameters of undeceno-vanillylamide: A potential coyote deterrent. *Ibid.*, 68,1561(1979).
- 45- Madan, P.L., Shanbhag, S.R.: Cellulose acetate phthalate microcapsules: method of preparation, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30,65(1978).
- 46- Kassem, A.A., Badawi, A.A., El-Sayed, A.A.: Microencapsulation of chloramp-hemicol, *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.*, 12,27(1973).
- 47- Nixon, J.R., Nouh, A.: The effect of microcapsule size on the oxidative decomposition of core material, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30,533(1978).
- 48- El-Egakey, M.A., El-Khawas, F., Iskender, A.G., Abd El-Khalek, M.M.: Micro-encapsulation by polyethylene glycols. Part II, Preparation and stability of ferrous sulfate microcapsules, *J. Drug. Res. Egypt*, 6,169(1974).
- 49- Veis, A., Bodor, E., Mussel, S.: Molecular weight fractination and the self-suppression of complex coacervation, *Biopolymers*, 5,37(1967).
- 50- Matsukawa, H., Katayama, S., Kiritani, M.: U.S. Patent, 3,970,585, July 20, 1976, *Microcapsules and other capsules-Advances since 1975'de*, Ed.M.H. Gutcho, Noyes Data Corp., New Jersey, 3(1979).
- 51- Katayama, S., Matsukawa, H., Matsuyama, J., Yamamoto, M.: U.S. Patent Reissu 28,779, Apr.20, 1976, *Ibid.*, *Idem.*, Noyes Data Corp., New Jersey, 6(1979).
- 52- Takenaka, H., Kawashima, Y., Lin, S.Y.: Electrophoretic properties of sulfamethaxazole microcapsules and gelatin ~~gaca~~ coacervates, *J. Pharm.Sci.*, 70,302(1981).
- 53- Luzzi, L.A., Gerraughty, R.J.: Effect of additives and formulation techniques on controlled release of drugs from microcapsules, *Ibid.*, 56,1174(1967).

- 54- Madan, P.L., Madan, D.K., Price, J.C.: The effect of pH on the fractionation of gelatin, *Can. J. Pharm. Sci.*, 11,21(1976).
- 55- Nixon, J.R., Khalil, S.A.H., Carless, J.E.: Phase relationships in the simple coacervating system isoelectric gelatin: ethanol: water, *J. Pharm. Pharmacol.*, 18,409(1966).
- 56- Nixon, J.R., Khalil, S.A.H., Carless, J.E.: Gelatin coacervate microcapsules containing sulphamerazine: their preparation and the in vitro release of the drug, *Ibid.*, 20,528(1966).
- 57- Matthews, B.R., Nixon, J.R.: Surface characteristics of gelatin microcapsules by scanning electron microscopy, *J. Pharm. Pharmacol.*, 26,383(1974).
- 58- Khalil, S.A.H., Nixon, J.R. Carles, J.E.: Role of pH in the coacervation of the systems: gelatin-water-ethanol and gelatin-water-sodium sulphate, *Ibid.*, 20,215(1968).
- 59- Veis, A.: Phase separation in polyelectrolyte solutions: II. Interaction effects, *J. Phys. Chem.*, 65,1798(1961).
- 60- Veis, A.: Phase separation in polyelectrolyte systems, III. Effect of aggregation and molecular weight heterogeneity, *Ibid.*, 67,1960(1963).
- 61- Veis, A., Aranyi, C.: Phase separation in polyelectrolyte systems, I. Complex coacervates of gelatin, *Ibid.*, 64, 1203(1960).
- 62- Phares, R.E., Sperandio, G.J.: Preparation of a phase diagram for coacervation, *J. Pharm. Sci.*, 53,518(1964).
- 63- Phares, R.E., Sperandio, G.J.: Coating pharmaceuticals by coacervation, *J. Pharm. Sci.*, 53,515(1964).
- 64- Nixon, J.R., Walker, S.E.: The in vitro evaluation of gelatin coacervate microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, 23 Suppl., 1475(1971).

- 65- Madan, P.L., Madan, D.K., Price, J.C.: Clofibrate microcapsules: Preparation and release rate studies, *J. Pharm. Sci.*, 65, 1476(1976).
- 66- İzgü, E., Doğanay, T.: Jelatin süksinat kullanılarak koaservasyonla mikrokapsülleme koşullarının ve bu mikrokapsüllerden sülfizoksazolün çıkış hızının incelenmesi, *Ank.Üniv. Ecz.Fak. Mec.*, 6,54(1976).
- 67- Jalsenjak, I., Nicolaidou, C.F., Nixon, J.R.: The in vitro dissolution of phenobarbitone sodium from ethyl cellulose microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 912(1976).
- 68- Alpar, H.O., Walters, V.: The prolongation of the in vitro dissolution of a soluble drug (Phenethicillin potassium) by microencapsulation with ethyl cellulose, *J. Pharm. Pharmacol.*, 33, 419(1981).
- 69- Deasy, P.B., Brophy, M.R., Ecanow, B., Joy, M.M.: Effect of ethyl cellulose grade and sealant treatments on the production and in vitro release of microencapsulated sodium salicylate., *J. Pharm. Pharmacol.*, 32,15(1980).
- 70- Caldwell, H.C., Rosen, E.: New air suspension apparatus for coating discrete solids, *J. Pharm. Sci.*, 53, 1387(1964).
- 71- Takenaka, H., Kawashima, Y., Lin, S.Y.: Preparation of enteric coated microcapsules by a spray drying technique and in vitro simulation of drug release in gastro-intestinal tract, 2nd Int. Conf. Pharm. Tech., Paris, 11(1980).
- 72- Seager, H., Baker, P.: The preparation of controlled release particles in the sub-sieve size range, *Science Communications, J. Pharm. Pharmacol.*, 24 Suppl. 123 p(1972).
- 73- Speiser, P.: la microencapsulation par coacervation et nébulisation, *Labo-Pharm-Problèmes et Techniques*, 277,547(1978).
- 74- Speiser, P.: Microencapsulation of phenobarbital by spray polycondensation, *J. Pharm. Sci.*, 66,631(1977).

- 75- Nang, L.S., Carlier, P.F., Delort, P., Gazzola, J., Lajont, D.: Determination of coating thickness of microcapsules and influence upon diffusion, *J. Pharm. Sci.*, 62, 452(1973).
- 76- Ohara, S., Ogata, Y.: Measurement of thickness of microcapsule wall, 4th Int. Symp. on Microencap., Florida, 76(1979).
- 77- Salib, N.N.: A study of microencapsulation and flocculation techniques in pharmaceutical formulation, *Pharm. Ind.*, 35,217(1973).
- 78- Jenkins, A.W., Florence, A.T.: Scanning electron microscopy of nylon microcapsules, *J. Pharm. Pharmac.* 25, Suppl. 57P (1973).
- 79- Luzzi, L.A.: Encapsulation Techniques for Pharmaceuticals: Considerations for the Microencapsulation of Drugs, *Microencapsulation'da*, Bölüm 17, Ed. J. R. Nixon, Marcel Dekker Inc., New York, 1976.
- 80- Fanger, G.O.: What good are microcapsules, *Chem. Tech.* 397,1974.
- 81- Benita, S., Donbrow, M.: Dissolution rate control of the release kinetics of water-soluble compounds from ethyl cellulose film-type microcapsules, *Int. J. Pharm.*, 12,251(1982).
- 82- Nixon, J.R., Matthews, B.R.: The Surface characteristics of Gelatin Coacervate Microcapsules by Scanning Electron Microscopy, *Microencapsulation'da*, Bölüm 15, Ed. J.R. Nixon, Marcel Dekker Inc., New York, 1976.
- 83- Nang, L.S., Carlier, P.F.: Some Physical Chemical Aspects of Diffusion from Microcapsules, *Ibid.*, Bölüm 16, İdem., Marcel Dekker Inc., New York, 1976.
- 84- Senjkovic, R., Jalsenjak, I.: Surface topography of microcapsules and the drug release, *J. Pharm. Pharmacol.* 33, 665(1981).

- 85- Salib, N.N.: A study of microencapsulation and flocculation techniques in pharmaceutical formulation, III. Quantitative determination of the effect of coating/core ratio on drug release from phenobarbitone microcapsules and floccules, *Pharm. Ind.*, 35,217(1973).
- 86- Microencapsulation pharmaceuticals, NCR, 1971.
- 87- Takenaka, H., Kawashima, Y., Chikamatsu, Y., Ando, Y.: Mechanical properties, dissolution behavior and stability to oxidation of L-ascorbylmonostearate microcapsules prepared by a spray-drying polycodensation technique, *Chem. Pharm. Bull.* 30,2195(1982).
- 88- Calanchi, M.: New Dosage Forms, Microencapsulation'da Bölüm 7, Ed. J.R. Nixon, Marcel Dekker Inc., New York, 1976.
- 89- Nixon, J.R., Jalsenjak, I., Nicolaidou, C.F., Harris, M.: Release of drugs from suspended and tabletted microcapsules, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 4,117(1978).
- 90- Jalsenjak, I., Nicolaidou, C.F., Nixon, J.R.: Dissolution from tablets prepared using ethyl cellulose microcapsules, *J. Pharm. Pharmac.*, 29,169(1977).
- 91- Alpar, O.: Sustained release characteristics of tablets of ethyl cellulose microcapsules containing potassium phenethicillin, *11 Farmaco-Ed.Pr.*,36, 366(1981).
- 92- Itoh, M., Nakano, M.: Sustained release of drugs from ethylcellulose microcapsules containing drugs dispersed in matrices, *Chem. Pharm. Bull.*,28, 2816(1980).
- 93- Itoh, M., Nakano, M., Kazuhiko, J., Sekikawa, H.: Sustained release of sulfamethizole, 5-fluorouracil, and doxorubicin from ethylcellulose-polylactic acid microcapsules, *Chem. Pharm. Bull.*, 28,1051(1980).

- 94- Shukla, A.K., Sharma, S.N.: Microencapsulation and formulation of sustained release capsules of diazepam, *Ind. J. Pharm.*, Sept. 100 (1977).
- 95- Salib, N.N., El-Menshawy, M.E., Ismail, A.A.: Preparation and in vitro evaluation of potentially long-acting cellulose acetate microcapsules, *Pharm. Ind.*, 39,1278(1977).
- 96- El-Sayed, A.A.: A devised method for microencapsulation of water soluble pharmaceuticals for controlling their release, *Pharm. Ind.*, 39,1192(1977).
- 97- Arakawa, M., Kondo, T., Tamamushi, B.: Flow properties of microcapsule suspensions as a model blood, *Biorheology*, 12,57(1975).
- 98- Deshpande, A.V., Njikam, A.P.: Microencapsulation of paracetamol, *Ind. J. Pharm.*, July-August, 76(1977).
- 99- İzgü, E., Genel ve Endüstriyel Farmasi. I., Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara, 1973.
- 100- Noyes, A., Whitney, W.: The rate of solution of solid substances in their own solutions, *J. Amer. Chem. Soc.*, 19,930(1897).
- 101- Nernst, W.: Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen systemen, *Zeit. Phys. Chem.*, 47,52(1904).
- 102- Brunner, E.: Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen systemen, *Zeit. Phys. Chem.*, 47,56(1904).
- 103- Hixson, A.W., Crowel, J.H.: Dependence of reaction velocity upon surface and agitation, *Ind. and Eng. Chem.*, 23,923(1931).
- 104- Parrott, E.L., Wurster, D.E., Higuchi, T.: Investigation of drug release from solids. I. some factors influencing the dissolution rate, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 44,269(1955).
- 105- Danckwerts, P.V.: Significance of liquid film coefficients in gas absorption, *Ind. Eng. Chem.*, 43,1460(1951).

- 106- Langenbucher, F.: In vitro assessment of dissolution kinetics: Description and evaluation of a column-type method, *J. Pharm. Sci.*, 58,1265(1969).
- 107- Ağabeyoğlu, İ.: Sürekli etkili sülfametizol preparatının biyofarmasötik açıdan tasarımı ve gerçekleştirilmesi, (Doçentlik Tezi), A.Ü. Ecz. Fak. (1978).
- 108- Higuchi, T.: Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices, *J. Pharm. Sci.*, 52,1145(1963).
- 109- Lapidus, H., Lordi, N.G.: Some factors affecting the release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix, *J. Pharm. Sci.*, 55,840 (1966).
- 110- Touitou, E., Donbrow, M.: Influence of additives on (hydroxyethyl) methylcellulose properties: relation between gelation temperature change, compressed matrix integrity and drug release profile, *Int. J. Pharm.*, 11, 131(1982).
- 111- Druey, J., Ringier, B.H.: Hydrazinderivate der phtalazin-und pyridazinreihe, *Helv. Chim. Acta.*, 34,195(1951).
- 112- Clarke, E.G.C.: Isolation and identification of drugs, The Pharmaceutical Press., London (1969).
- 113- Martindale, "The Extra Pharmacopoeia", 27. Baskı, The Pharmaceutical Press, London (1977).
- 114- Ruggieri, R.: Hydrazinophthalazin, *Il Farmaco-Ed. Pr.*, 11,571(1956).
- 115- Pinzauti, S., Piaz, V.D., Porta, E.L.: Chloramine-T as titrimetric reagent in potentiometric determination of isoniazid, phenetazine, and dihydralazine, *J. Pharm. Sci.*, 63, 1446(1974).

- 116- Kitzing, W.: Quantitative bestimmung von dihydrazinophthalazinsulfat, Pharmazie, 16, 401(1961).
- 117- Issopoulus, P.B.: Spectrophotometric determination of microquantities of 1,4-dihydrazinophthalazine sulfate, Prakt. Panelleniou Chem. Synedriou 4th, 1, 130(1970). C.A. 85, 68349 F (1976).
- 118- Yousseff, A.F., Ibrahim, S.A., Elshabouri, S.R.: Dihydralazine sulfate analysis using 2-methyl-3-nitropyridine-6-carboxaldehyde, J. Pharm.Sci., 66,116(1977).
- 119- Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbî Farmakoloji, Cilt 1., Garanti Basımevi, Ankara, 1978.
- 120- Lisalo, E., Laine, T., Lehtonen, A., Sellman, R.: Dihydralazine therapy and acetylator phenotype, Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 17,119 (1979).
- 121- Reece, P.A.: Hydralazine and related compounds: Chemistry, metabolism, and mode of action, Medicinal Research Reviews, 1,73(1981).
- 122- Brummelen, P., Bühler, F.R., Kiowski, W., Bolli, P., Bertel, O.: Antihypertensive efficacy of a new long acting hydralazine like vasodilator, ISF 2469 in combination with a betablocker and a diuretic, Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 17,380(1979).
- 123- Sannerstedt, R., Stenberg, J., Johnson, G.: Hemodynamic interference of alprenolol with dihydralazine in normal and hypertensive man, Amer. J. Cardiol, 28,316(1971).
- 124- Aenishänslin, W., Kerpel, J.P., Dubach, U.C., Imhof, P.R., Turri, M.: Antihypertensive therapy with adrenergic beta-receptor blockers and vasodilators, Europ. J. Clin. Pharmacol. 4,177(1972).

- 125- Lehtonen, A., Allonen, H., Kleimola, T.: Antihypertensive effect and plasma levels of labetalol. A comparison with propranolol and dihydrallazine, *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, 17,71(1979).
- 126- The National Formulary (N.F.XIII), 13. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1970).
- 127- British Pharmacopeia 1973 (B.P.1973), University of Printing House, Cambridge (1973).
- 128- Jentsch, D., Fuchs, P., Rahm, H.: Beschreibung der Arzneiformen, Pharmazeutische Technologie'de, Bölüm 5, Eds. H. Sucker, P.Fuchs and P.Speiser, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978.
- 129- Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul(1974).
- 130- The United States Pharmacopeia (U.S.P. XX) 20. Baskı-The National Formulary (N.F. XV) 15. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1980).
- 131- Tables scientifiques, Documenta Geigy, Ed. J.R. Geigy, Departement Pharmaceutique, Basle, 1963.
- 132- Wagner, J.G.: Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules, *J. Pharm. Sci.*, 58,1253(1969).
- 133- Curea, E., Grecu, I.: Halogéno-et pseudohalogénocomplexes des Cd(II), Hg(II) et Bi(III) avec la dihydrazinephtalazine, *Ann. Pharm. Franç.*,31, 199(1973).
- 134- Grabowska, I.: Seperation and identification of drug mixture components by thin-layer chromatography. IV. Tablets and lozenges containing reserpine, *Farm. Pol.* 31, 101(1975). C.A.83. 183433Z (1975).

- 135- Shafer, E.G.E., Wollish, E.G., Engel, C.E.: The "Roche Friabilator", J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 45,114(1956).
- 136- 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., 57,274(1968).
- 137- Madan, P.L., Jani, R.K., Bartillucci, A.J.: New method of preparing gelatin microcapsules of soluble pharmaceuticals, Ibid., 67,409(1978).
- 138- Ellis, J.R., Prillig, E.B., Endicott, C.J.: Tablet Coating, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy'de, Bölüm 10, Eds. L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig, Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.

Malatya'da doğdum. İlk ve Orta Okul ile Liseyi Malatya'da bitirdim. 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesine girdim, 1980 yılında mezun oldum. Aynı yıl bu Fakültede, Galenik Farmasi Bölümünde asistan olarak göreve başladım. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.