T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SICAK ERİYİK EKSTRÜZYON TEKNOLOJİSİ İLE POSAKONAZOL ETKEN MADDESİNİN ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜ ARTTIRMAK İÇİN HİDROFİLİK POLİMERLERİN KULLANIMI

AYLA AKINCIOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK PROGRAMI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. MEHMET MURAT ÖZMEN

İSTANBUL, 2019

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SICAK ERİYİK EKSTRÜZYON TEKNOLOJİSİ İLE POSAKONAZOL ETKEN MADDESİNİN ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜ ARTTIRMAK İÇİN HİDROFİLİK POLİMERLERİN KULLANIMI

Ayla AKINCIOĞLU tarafından hazırlanan tez çalışması 26.07.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. M. Murat ÖZMEN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Mehmet Murat ÖZMEN

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Sevgi TAKKA

Gazi Üniversitesi _____

Dr. Öğr. Üyesi Murat TOPUZOĞULLARI

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimine başladığım ilk günden itibaren bilgi ve tecrübesi ile bana her zaman yol gösteren danışman hocam sayın Doç. Dr. Mehmet Murat ÖZMEN'e tüm emekleri ve sabrı için sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında, bilgilerini benimle paylaşarak yardımlarını esirgemeyen, uzaktan tüm desteğini hissettiğim sevgili Serap HAFIZOĞLU'na teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Bana güven duyarak, çalışmalarımı tamamlayabilmem için olanak sağlayan Deva Holding ARGE Merkezi ailesine ve tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen Deva Holding ARGE Farmasötik Geliştirme Müdür Yardımcısı Parthasarathy ASARI'ye teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca, desteğini ve varlığını bir gün olsun esirgemeyen, maddi ve manevi bütün imkânları koşulsuzca sunan, bu hayattaki en büyük şansım kıymetli annem Yücel MİNAZ'a minnetlerimi sunarım. Çalışmalarım esnasında kaybettiğim canım babam Ali MİNAZ'a ve ikinci babam Turgay AKINCIOĞLU'na, değerli kardeşim Büşra MİNAZ'a, öteki yarım, eşim İlkan AKINCIOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz, 2019

Ayla AKINCIOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ vii

KISALTMA LİSTESİ viii

ŞEKİL LİSTESİ ix

ÇİZEGE LİSTESİ xi

ÖZET xii

BÖLÜM 1

GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 3
1.3 Hipotez 4

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER 5

2.1 İlaç Etken Madde (API) Özellikleri 5
2.1.1 İlaç Etken Madde Tanımı 5
2.1.2 İlaç Etken Madde Çözünürlüğü ve Çözünme Hızı 5
2.1.3 İlaç Etken Madde Biyoyararlanımı 7
2.1.4 Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS) 7
2.2 Posakonazol (PSZ) Etken Maddesinin Özellikleri 8
2.2.1 Posakonazol'ün Düşük Çözünürlüğü 9
2.3 Etken Madde Çözünürlüğünü Arttırmak İçin Kullanılan Yöntemler 10
2.4 Katı Dispersiyon (SD) Tekniği ve Çeşitleri 11
2.4.1 Çözücü Buharlaştırma (Çözme) Yöntemi 12
2.4.2 Liyofilizasyon (Dondurularak kurutma) Yöntemi 12
2.4.3 Eritme-Çözme (Erime buharlaştırma) Yöntemi 12
2.4.4 Eritme (Füzyon) Metodu 13
2.4.5 Sıcak Eriyik Ektrüzyonu (HME) Yöntemi 13
2.5 Sıcak Eriyik Ektrüzyonu (HME) Yönteminin Genel Özellikleri 13

2.5.1 HME'nin Avantajları ve Dezavantajları 15
2.5.2 HME'de Kullanılan Maddeler 16
2.5.2.1 Etken Maddeler 16
2.5.2.2 Plastikleştirici Ajan 16
2.5.2.3 Taşıyıcı Polimer 16
2.6 HME Prosesinde Kullanılan Bazı Taşıyıcı Polimerler 19
2.6.1 Polivinil Alkol (PVA) 19
2.6.2 Eudragit EPO 19
2.6.3 Povidon K 17 20
2.6.4 Soluplus 21
2.6.5 Hipermeloz Asetat Suksinat (HPMCAS) 21

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM 23

3.1 Materyal 23
3.1.1 Kimyasallar 23
3.2 Yöntem 23
3.2.1 Formülasyon Tasarım Çalışmaları 23
3.2.1.1 Fiziksel Karışımların (Formülasyon) Hazırlanması 24
3.2.1.2 HME Prosesi ile Ekstrudatların Hazırlanması 24
3.2.2 Karakterizasyon Yöntemleri 27
3.2.2.1 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) 28
3.2.2.2 X-Işını Kırınım Yöntemi (XRD) 28
3.2.2.3 ATR-Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) 28
3.2.2.4 *İn-vitro* Çözünme Hızı Çalışmaları 29
3.2.2.5 Çözünme Ortamının Belirlenmesi 29
3.2.2.6 HPLC Analizi 29
3.2.2.7 Sink Koşul Çalışması 29
3.2.2.8 Çözünme Hızı Ortamı Koşulları 30
3.2.2.9 HPLC Analizinde Kullanılan Standart ve Reaktifler 31
3.2.2.10 HPLC Numunelerinin Hazırlanması 32
3.2.2.11 Analitik Yöntem Validasyon Çalışmaları 32
3.2.3 Katı Dispersiyonların Fiziksel Stabilite Testleri 37

BÖLÜM 4

SONUÇLAR VE TARTIŞMA 38

4.1 Katı Dispersiyonlara Ait Yapısal, Termal, *İn Vitro* ve Stabilite Sonuçları 39
4.1.1 Ekstrudatların Dijital Görüntüsü 39
4.1.2 Difarensiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analiz Sonuçları 41
4.1.3 XRD Analizi Sonuçları 46
4.1.4 FTIR Analizi Sonuçları 50
4.1.5 PSZ Çözünme Hızı Sonuçları 56
4.1.6 Stabilite Sonuçları 62

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER 64
KAYNAKLAR 67
ÖZGEÇMİŞ 76

SİMGE LİSTESİ

A_{num}	Numune çözeltisindeki PSZ alanı
A_s	Standart çözeltisindeki PSZ alanı
C	Ortamdaki derişim (t anındaki çözelti konsantrasyonu)
C_s	Ortamdaki çözünürlük (Doygun çözelti konsantrasyonu)
k	Hız sabiti
L	Sink şartı aranan aktife ait ürünün etiket değeri
P	PSZ'nin aktivitesi
T_g	Camsı Geçiş Sıcaklığı
V_{min}	Sink şartı sağlayan minumum dissolüsyon hacmi
W_s	Standart tartımı

KISALTMA LİSTESİ

API	İlaç Etken Maddesi
ASD	Amorf Katı Dispersiyon
BCS	Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi
CMEC	Karboksimetilselüloz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
EMEA	Avrupa Tıbbi Ürünleri Değerlendirme Ajansı
Eudragit EPO	Bütil Metakrilat Kopolimer
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi
FK	Fiziksel Karışım
FS	Rahatça Çözünür
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GVHD	Graft-Versus-Host Hastaları
HME	Sıcak Eriyik Ekstrüzyonu
HPC	Hidroksipropilselüloz
HPMC	Hidroksipropilmetilselüloz
HPMCAS	Hidromeloz Asetat Suksinat
HSCT	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
PEG	Polietilen Glikol
PEOs	Polietilen Oksitler
PI	Pratik Olarak Çözünmez
PSZ	Posakonazol
PVA	Polivinil Alkol
PVP	Polivinil Prolidon
PVP-*co*-PVA	Poli(vinilpirolidon-vinil Asetat)
PVP-VA	Polivinilpirolidon-vinil Asetat
SD	Katı Dispersiyon
SPS	Az Çözünür
SS	Önemsiz Miktarda Çözünür
USP	Amerikan Farmakopesi
VS	Çok Çözünür
VSS	Çok Zor Çözünür
XRD	X-Işını Kırınım Yöntemi

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1 Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi değerleri [44] 8
Şekil 2. 2 PSZ kimyasal yapısı [5] 9
Şekil 2. 3 Yapılarına göre etken maddelerin termodinamik stabilitesi [77] 14
Şekil 2. 4 Tipik bir 2 vidalı HME prosesi [77] 15
Şekil 2. 5 PVA'nın kimyasal yapısı [93] 19
Şekil 2. 6 Eudragit EPO'nun kimyasal yapısı [94] 20
Şekil 2. 7 Povidon K17'nin kimyasal yapısı 20
Şekil 2. 8 Soluplus'ın Kimyasal Yapısı 21
Şekil 2. 9 HPMCAS'in Kimyasal Yapısı [102] 22
Şekil 3. 1 Thermo Scientific Pharma 11 HME cihazı (besleme ve eritme ünitesi) 25
Şekil 3. 2 HME ve sonrasındaki alt işlemlerin şematik gösterimi 27
Şekil 4. 1 Saf PSZ, PSZ-Eudragit EPO fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu 42
Şekil 4. 2 Saf PSZ, PSZ-PVA fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu 43
Şekil 4. 3 Saf PSZ, PSZ-Soluplus fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu 44
Şekil 4. 4 Saf PSZ, PSZ-PVP K17 fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu 45
Şekil 4. 5 PSZ-Eudragit EPO fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı X-ışını kırınımı 48
Şekil 4. 6 PSZ-Eudragit PVA fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı X-ışını kırınımı 48
Şekil 4. 7 PSZ-Soluplus fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı X-ışını kırınımı 49

Şekil 4. 8 PSZ-PVP K17 fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı X-ışını kırınımı 49

Şekil 4. 9 Saf PSZ, PSZ+Eudragit EPO fiziksel karışımı ve katı dispersiyonlarına ait FT-IR spektum karşılaştırılması 51

Şekil 4. 10 Saf PSZ, PSZ+PVA fiziksel karışımı ve katı dispersiyonlarına ait FT-IR spektum karşılaştırılması 53

Şekil 4. 11 Saf PSZ, PSZ+soluplus fiziksel karışımı ve katı dispersiyonlarına ait FT-IR spektum karşılaştırılması 54

Şekil 4. 12 Saf PSZ, PSZ+PVP K17 fiziksel karışımı katı dispersiyonlarına ait FT-IR spektum karşılaştırılması 55

Şekil 4. 13 API ve polimer 1:3 oranlarında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği 58

Şekil 4. 14 API ve polimer 1:7 oranlarında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği 59

Şekil 4. 15 PSZ + Eudragit EPO Optimizasyon çalışması karşılaştırmalı dissolüsyon profili 61

Şekil 4. 16 PSZ-Eudragit EPO 1:7 katı dispersiyonlarına ait başlangıç ve 6. Ay stabilitesine ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu 62

Şekil 4. 17 PSZ + Eudragit EPO 1:7 Katı dispersiyon başlangıç ve 6. Ay (40°C/%75 bağıl nem) karşılaştırmalı X-ışını kırınımı sonucu 63

ÇİZEGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2. 1 Çözünürlük tanımları ve gruplandırması 6

Çizelge 2. 2 Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi 8

Çizelge 2. 3 PSZ'nin (Seri No. PJ1m0120615) farklı pH koşullarında doyurulmuş çözünürlüğü [5] 10

Çizelge 3. 1 HME prosesinde kullanılacak olan polimer –PSZ ağırlıkça yüzdeleri ve bunlara denk gelen fiziksel karışım oranları 24

Çizelge 3. 2 HME sıcaklık profilleri 26

Çizelge 3. 3 XRD tayininde kullanılan parametreler 28

Çizelge 3. 4 Kromatografik koşullar 31

Çizelge 4. 1 Polimer ve polimer oranlarına göre ekstrudatların görünüşü 40

Çizelge 4. 2 API ve polimer 1:3 oranlarında katı dispersiyonların karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları 57

Çizelge 4. 3 API ve polimer 1:7 oranlarında katı dispersiyonların karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları 59

Çizelge 4. 4 PSZ+Eudragit EPO Optimizasyon çalışması karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları 60

Çizelge 4. 5 PSZ-Eudragit EPO 1:7 başlangıç ve PSZ-Eudragit EPO 1:7 6. ay stabilite katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları 63

ÖZET

SICAK ERİYİK EKSTRÜZYON TEKNOLOJİSİ İLE POSAKONAZOL ETKEN MADDESİNİN ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜ ARTTIRMAK İÇİN HİDROFİLİK POLİMERLERİN KULLANIMI

Ayla AKINCIOĞLU

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. M. Murat ÖZMEN

Yeni bir antifungal ajan olan posakonazol (PSZ) etken maddesi, etkili antifungal özelliklerinden dolayı büyük ilgi çekmektedir. Ancak, lipofilik kristal yapısından dolayı suda çözünürlüğü düşük olduğundan, çözünme hızı ve biyoyararlanımı da düşüktür. Katı dispersiyon tekniklerinden biri olan sıcak eriyik ekstrüzyonu (HME), son zamanlarda etken madde çözünürlüğünü arttırmak için etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. HME yönteminde, ilaç etken maddesi polimerik bir taşıyıcı ile karıştırılmakta ve çözünürlüğü arttırmak için etken maddenin kristal yapısı amorf forma dönüştürülerek işlenmektedir.

Bu tezin amacı, PSZ etken maddesinin çözünürlüğünü arttırmak için alternatif olabilecek taşıyıcı hidrofilik polimerler ile PSZ'nin yeni katı dispersiyonlarını HME ile üretmek ve bunları karakterize etmektir. Bu amaç için, bütil metakrilat kopolimer (Eudragit EPO) ve

polivinil alkol (PVA) polimerlerinin PSZ ile değişik oranlarda ekstrudatları ilk defa üretilmiştir. Eudragit EPO ve PVA'nın taşıyıcı bir polimer olarak performansları, literatürde mevcut olan Soluplus ve Povidon K17 polimerleriyle karşılaştırılmıştır.

Elde edilen ekstrudatlar, Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC), X-Işını Kırınım Yöntemi (XRD), Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), *in vitro* çözünme testleri ve stabilite çalışmaları ile karakterize edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar, Eudragit EPO kullanılarak HME tekniği ile üretilen PSZ ekstrudatlarının kristal yapıdan tamamen amorf yapıya döndüğünü ortaya koymuştur. *İn vitro* çözünme çalışmaları, HME ile işlenmiş Eudragit EPO-PSZ katı dispersiyonlarının, ilk fiziksel karışıma kıyasla yaklaşık beş kat daha yüksek çözünme oranına sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Eudragit EPO ile hazırlanan katı dispersiyonlar, yaklaşık %99 çözünme hızı (ilaç salımı) ile diğer polimerik taşıyıcılara oranla daha iyi ilaç salım performansını mümkün kılmıştır. Böylece, PSZ etken maddesinin çözünürlüğünü ve çözünme hızını önemli oranda arttıran Eudragit EPO'nun, ticari son ürün eldesi için alternatif bir taşıyıcı polimer adayı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Posakonazol, katı dispersiyon, sıcak eriyik ektrüzyonu, hidrofilik polimer, Eudragit EPO, Polivinil alkol

ABSTRACT

SOLUBILITY ENHANCEMENT OF POSACONAZOLE ACTIVE INGREDIENT BY HOT MELT EXTRUSION TECHNIQUE USING HYDROPHILIC POLYMERS

Ayla AKINCIOĞLU

Department of Bioengineering

Master of Science Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. M. Murat OZMEN

The active pharmaceutical ingredient posaconazole (PSZ), a new antifungal agent, is of great interest due to its effective antifungal properties. However, since it has highly lipophilic crystalline structure, PSZ has poor water solubility, and thus reduced dissolution and oral bioavailability. Recently, one of the solid dispersion techniques, hot melt extrusion (HME), has been used as a facile method to enhance drug substance solubility. In the HME method, the drug active ingredient is mixed with a polymeric carrier and processed to convert the crystalline structure of the active substance to amorphous form to overcome solubility issues.

The aim of this thesis is to produce and characterize new solid dispersions for enhancing PSZ solubility by proposing alternative hydrophilic polymer carriers in HME technique. For this purpose, solid dispersions of butyl methacrylate copolymer (Eudragit EPO) and

polyvinyl alcohol (PVA) polymers with PSZ were produced for the first time in different polymer-PSZ ratios. The performance of Eudragit EPO and PVA as a carrier polymer was compared with Soluplus and Povidon K17 polymers available in the literature.

The extrudates obtained were characterized using Differential Scanning Calorimetry (DSC), X-Ray Diffraction (XRD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), *in- vitro* dissolution and stability tests.

The results revealed that the PSZ extrudates produced by HME technique using Eudragit EPO were completely transformed from the crystal structure to the amorphous structure. *In-vitro* dissolution studies have shown that HME processed Eudragit EPO-PSZ solid dispersion has a dissolution rate of about five times higher than the initial physical mixture. Furthermore, solid dispersion prepared with Eudragit EPO has enabled better drug release performance than other polymeric carriers with a dissolution rate (drug release) of about 99%. Thus, it has been concluded that Eudragit EPO, which significantly increases the solubility and dissolution rate of the PSZ, is an alternative carrier polymer candidate to produce commercial finished drug product.

Keywords: Posaconazole, solid dispersion, hot melt extrusion, hydrophilic polymer, Eudragit EPO, Polyvinyl alcohol

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

İlaçların çözünürlüğünün düşüklüğü ve ilaç çözünme hızı ilaç sektöründe formülasyon geliştirmedeki en zorlu engellerdir. İlacın çözünürlüğünün biyoyararlanım performansı üzerinde önemli bir etkisi vardır. Çözünürlük, çözünme hızı ve geçirgenlik, oral biyoyararlanımı belirleyen temel faktörlerdir. Literatürdeki çalışmalar genel olarak, çok düşük çözünürlüğe sahip olan etken maddelerin çözünme hızının da düşük olup, yetersiz emilim göstereceğini ve dolayısıyla zayıf biyoyararlanım göstereceğini ortaya koymaktadır[1], [2]. Böyle bir durumda çözünürlüğün arttırılması, terapötik etkinliği arttırmada oldukça önemlidir [3].

Posakonazol (PSZ), antifungal tedavi etkinliği kanıtlanmış yeni ve geniş spektrumlu triazol olup *kandida* ve *aspergillus* türlerinin sebep olduğu invazif enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaç etken maddesidir(API) [4]. Ancak, PSZ suda düşük çözünürlüğe sahiptir, absorpsiyonu çözünürlükle sınırlı, zayıf biyoyararlanıma sahip biyofarmasötik sınıflandırma sisteminde (BCS) 2. grupta, kristal formdadır. Bu özellikler, PSZ'nin emilim oranını geciktirmektedir [5], [6]. PSZ'nin düşük çözünürlüğü, vücuttaki çözünmesini engellediğinden ilaç endüstrisinde formülasyon geliştirilmesinde sorun yaratmaktadır [7], [8].

İlaç geliştirme çalışmalarında çözünme hızı sınırlı etken maddelerin çözünürlüğünü arttırmak için kullanılan bir teknoloji olan Sıcak Eriyik Ekstrüzyon (HME), katı dispersiyon (SD) tekniklerindendir [9], [10], [11], [12]. HME teknolojisi, ilaç-polimer kombinasyonlarını formüle etmek için, proses sıcaklığı, vida hızı gibi optimize edilmiş

parametreleri ve sıcaklık etkisini kullanmaktadır [13]. Amorf katı dispersiyonların (ASD) geliştirilmesi, çözünürlüğü düşük olan API hızlarını ve çözünme derecelerini arttırarak, biyoyararlanımlarını arttıran dikkate değer bir yaklaşımdır [14]. Fakat amorf ilaçlar stabilite süresince kristal formlarına geri dönme eğilimdedirler. Bu nedenle, ilacın raf ömrü boyunca API'nın belirlenen amorf formda kinetik olarak stabilize edilmesi gerekmektedir [15], [16]. HME ile katı dispersiyon oluşumundan sonra amorf forma geçen ilacın, bu amorf yapısının koruması sağlanmakta ve böylece ilacın çözünürlüğü arttırılmaktadır [17]. İlacın stabilize olması taşıyıcı polimer tarafından sağlanabilmektedir. Seçilen polimer, API ile fiziksel olarak homojen karışabilmelidir.

HME teknolojisinde API çözünürlüğünü arttırmak için tercih edilen polimer taşıyıcılar; Polivinil prolidon (PVP) ve poli(vinilpirolidon-vinil asetat) (PVP-*co*-PVA), poli(etilen-vinil asetat) (PE-*co*-EVA) gibi kopolimerler [18], [19], [20], çeşitli polietilen glikol (PEG) türevleri [18], [21], [22], selüloz esterleri ve selüloz akrilatlar [18], [23], çeşitli moleküler ağırlıklarda polietilen oksitler (PEOs) [18], [24], poloksamerler [18] ve polimetakrilat türevleridir [18], [23].

HME prosesinde polimerik taşıyıcı olarak polimetakrilat türevleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, bir polimetakrilat türevi olan Eudragit EPO; yan zincirinde asidik pH'ta iyonlaşarak çözünmesini sağlayan dimetilaminoetil grubu bağlı, hidrofilik ve katyonik bir polimerdir [25]. Eudragit EPO taşıyıcı polimerinin HME prosesinde kullanımı ile ilgili literatürde bazı çalışmalar mevcuttur. Piccinni ve ark., ıtrakonazol etken maddesi ve Eudragit EPO, Soluplus ve Kollidon VA 64 taşıyıcı polimerlerini kullanarak HME prosesi ile amorf katı dispersiyonlar elde etmiş ve ıtrakonazolun çözünürlüğünü arttırmayı denemişlerdir. Kullanılan polimerlerden Kollidon VA64 %30, Soluplus %40 Eudragit EPO %50 oranında etken madde çözünürlüğünü arttırmıştır [26]. Başka bir çalışmada, Lin ve ark. suda çözünmeyen etken maddeler ibuprofen, felodipin ve bifendate için Eudragit EPO içeren amorf katı dispersiyonlar ile çözünürlüğün arttırılmasını araştırmışlardır. Eudragit EPO kullanılarak HME prosesinde belirtilen üç etken madde ile amorf katı dispersiyonlar hazırlanmış ve hazırlanan katı disersiyonlar ile çözünürlüğün arttırılması, asidik çözeltilerde test edilmiştir. Sonuçlar Eudragit EPO kullanımı ile asidik çözelti içindeki etken madde çözünürlüklerinin 20 ila 300 katına kadar arttırılabildiğini göstermiştir [27].

HME prosesinde kullanılan bir diğer hidrofilik taşıyıcı polimer ise PVA'dır. Mori ve ark., PVA'nın taşıyıcı bir polimer olarak HME prosesinde kullanıldığında düşük işlenebilir özelliğe sahip olmasından dolayı L-PVA formunun HME'de potansiyel kullanımını değerlendirmişlerdir. Indometazin ve PVA'lar arasındaki çözünürlüğün fizikokimyasal özelliklerini ve karışabilirliği incelenmiş ve L-PVA'nın HME için iyonik olmayan polimerler arasında yeni bir taşıyıcı polimer olabileceği gösterilmiştir [28].

PSZ etken maddesinin çözünürlüğünü HME ile arttırmak için literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hidromeloz Asetat Suksinat (HPMCAS) selülozik polimeri ile PSZ-HPMCAS birleşimleri hazırlanarak PSZ'nin çözünürlüğü arttırılmıştır [29]. Bir başka çalışmada, Kulkarni ve ark., geciktirilmiş salımlı PSZ formülasyonunda metakrilik asit ve etil asit bazlı anyonik kopolimer (Eudragit L100-55) ve polivinil prolidon (PVP) kullanmışlardır ve PSZ'nin bu polimerlerde çözündüğünü kanıtlamışlardır [30]. Diğer bir çalışmada ise, Wan ve ark., PSZ ve taşıyıcı polimer olarak vinilpirolidon-vinil asetat kopolimerlerinden Kollidon® VA64 ve/veya etilen glikol üniteleri içeren Soluplus gibi polimerler kullanılarak HME prosesi ile farmasötik bileşim hazırlanmasıyla, PSZ'nin çözünürlüğünü arttırmışlardır [31].

Öte yandan, polimer-ilaç karışımlarının HME ile üretilmesinde işlenebilme ile alakalı problemler yaşanmaktadır. Örneğin, yukarıda bahsedilen PSZ-HPMCAS birleşiminden oluşan ve Noxafil® 100 mg gastro-resistant tablet ismi ile piyasada bulunan ürünün HME ile işlenmesi sırasında bazı problemler ortaya çıkmıştır. Bunlar; HPMCAS polimerinin yüksek sertlikte olması sebebi ile öğütmede zorluk, son karışımdaki akış problemi nedeni ile düşük basılabilirlik ve son karışımın akış probleminin alt prosesler için zorluğudur [32]. Bu problemlerin aşılması amacıyla alternatif polimer arayışları devam etmektedir. PSZ'nin arttırılmış çözünürlük ve geliştirilmiş çözünme profili için alternatif olan formülasyonlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu kapsamda, bildiğimiz kadarıyla, HME yöntemi ile PSZ'nin çözünürlüğünü arttırmak için, hidrofilik Eudragit EPO ve PVA taşıyıcı polimerleriyle literatürde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmanın amacı, PSZ etken maddesinin çözünürlüğünü ve çözünme hızını arttırmak için, HME tekniği kullanılarak, Eudragit EPO veya PVA polimerleriyle PSZ etken

maddesinin yeni polimer-ilaç ekstrudatlarını üretmek ve karakterize etmektir. Çalışmanın diğer amacı ise, seçilen polimerin oranının optimizasyonu için, farklı oranlarda PSZ-polimer ekstrudatlarının üretilmesidir. Ayrıca, Eudragit EPO ve PVA polimerlerinin, PSZ etken maddesinin çözünürlüğünü arttırmadaki etkinliklerinin, literatürde bulunan Povidon K17 ve Soluplus polimerlerinin etkinlikleriyle karşılaştırılması hedeflenmektedir.

1.3 Hipotez

HME ile üretilmiş literatürdeki polimer-PSZ dispersiyonlarında karşılaşılan problemler etken maddenin düşük çözünürlüğü, amorf kararsızlığı ve işlenebilme zorluğudur. Bu çalışmada, Eudragit EPO ve PVA polimerleri kullanılarak elde edilecek daha kararlı yapıdaki alternatif PSZ-polimer bileşimleriyle PSZ'nin çözünürlüğünün arttırılabileceği öngörülmektedir. Böylelikle, optimizasyonu yapılmış ürünlerin, farklı formlarda ticari olarak da bir öneme sahip olabileceği düşünülmektedir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 İlaç Etken Madde (API) Özellikleri

2.1.1 İlaç Etken Madde Tanımı

Kimyasal sentez yolu ile ya da doğal kaynaklardan kazanılan, insan ve hayvan organizmasındaki hastalıkların teşhisinde, önlenmesinde, geriletilmesinde ve iyileştirilmesinde kullanılan, kimyasal yapısı ve özellikleri saptanmış olan maddelere API denir [33], [34].

2.1.2 İlaç Etken Madde Çözünürlüğü ve Çözünme Hızı

Herhangi bir ilacın vücutta absorbe olabilmesi için öncelikle çözünmesi gerekmektedir. Tamamen çözünmeyen bir ilaç hedeflendiği organda tam olarak emilemez. Bu nedenle herhangi bir etken maddenin sudaki ve vücut sıvılarındaki çözünürlüğünün bilinmesi veya bilinmiyor ise belirlenmesi formülasyon geliştirme çalışmalarında büyük önem taşımaktadır [35].

Bir etken maddenin çözünürlüğü farklı otoritelerce, farklı şekillerde ifade edilmektedir: Örneğin, Amerikan Farmakopesi (USP) “1 g katı maddenin içinde çözünebildiği çözücünün ml miktarına o katı maddenin çözünürlüğü denir” şeklinde tanımlamaktadır. Ayrıca, USP çözünürlüğü Çizelge 2. 1’de belirtildiği gibi yedi grupta listelemektedir [36].

Çizelge 2. 1 Çözünürlük tanımları ve gruplandırması

Tanımlayıcı Terim	Çözeltinin bir kısmı için gerekli olan çözücünün miktarı	Çözünürlük Aralığı (mg/ml)	Çözünürlük İlkesi (mg/ml)
Çok çözünür (VS)	< 1 (1 kısımdan az)	> 1000	100
Rahatça çözünür (FS)	1-10 kısım	100 – 1000	100
Çözünür	10-30 kısım	33 – 100	33
Az çözünür (SPS)	30-100 kısım	10 – 33	10
Önemsiz miktarda çözünür (SS)	100-1000 kısım	1 – 10	1
Çok zor çözünür (VSS)	1000-10000 kısım	0.1 – 1	0.1
Pratik olarak çözünmez (PI)	> 10000 (10000 kısımdan fazla)	< 0.1	0.01

Çözünürlük, bir etken maddenin bir çözücüde normal şartlarda, belli bir sıcaklıkta, çözünebildiği en fazla miktarıdır. Buna doygunluk konsantrasyonu veya çözünürlüğü (saturation solubility) de denilmektedir [37]. Eğer bu değer çözelti içine başka maddelerin ilavesi veya başka etmenlerle (sıcaklık gibi) artırılırsa, o zaman aşırı doygun (super-saturated) çözelti hazırlanmış olur. Çözünme hızı ise belli bir zaman diliminde çözünen miktardır ve dinamik bir olaydır. Çözünme hızı, sıvı veya katı ara yüzeyi, sıcaklık ve ortam bileşimi gibi standart hale getirilmiş koşullar altında, katı bir ilaç şeklinden birim zamanda çözünen API miktarıdır. Bir ilacın biyoyararlılığı yani içerdiği API'nin absorbe olarak etki yapacağı doku veya organa ulaşma hızı ve miktarının tayini açısından, çözünme hızı önemlidir ve genellikle Noyes-Whitney ve türevi denklemler ile ifade edilmektedir [38].

In-vitro çözünme hızı testleri, formülasyon ve üretim işlemlerinin izlenmesinde uygun ve güvenilir bir yöntem olarak kullanıldığı gibi farklı saklama koşullarındaki ilaçlardan API salımında olabilecek değişiklikleri göstermesi açısından da duyarlı bir kalite kontrol ölçümü olarak kullanılmaktadır [39]. Noyes-Whitney çözünme işlemini, katının yüzeyinde çok ince bir doygun çözelti tabakası oluştuğu ve çözünmüş etken maddenin, çözelti ortamına geçme hızının, bu doygun tabakadan difüzyon hızı ile idare edildiği varsayımlarına bağlı olarak aşağıda verilen 2.1 denklemindeki gibi açıklamışlardır [38].

$$\text{Çözünme hızı} = dC/dt = k\,(C_s - C) \qquad (2.1)$$

dC/dt: Ortamdaki derişimin zamana karşı değişim hızı (Çözünme hızı),

k: Hız sabiti (Zaman $^{-1}$),

C_s: Ortamdaki çözünürlük (Doygun çözelti konsantrasyonu),

C: Ortamdaki çözünürlük (t anındaki çözelti konsantrasyonu).

2.1.3 İlaç Etken Madde Biyoyararlanımı

İlaçla yapılacak sağaltım uygulamalarında başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden biri de ilacın biyoyararlanımı yani, uygulama yerinden hedef bölgeye ulaşabilen miktarıdır. Aynı etken maddeyi aynı oranda içeren ilaçların tedavideki etkenliklerinin de birbirine yakın olması biyoyararlanımlarının eşit olduğunu gösterir. Sistemik etkili ilaçlardan beklenen terapötik cevabın elde edilip edilemeyeceği biyoyararlanım çalışmaları ile saptanmaktadır [40].

Avrupa Tıbbi Ürünleri Değerlendirme Ajansı (EMEA), biyoyararlanım konusunda 2001 yılında aşağıdaki tanımı yapmıştır: "Biyoyararlanımdan kastedilen, bir farmasötik üründen bir etken maddenin veya onun etkili terapötik kısmının, genel dolaşıma taşınma oranı ve hızıdır" [41].

Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (Food and Drug Administration, FDA) biyoyararlanımı 2014 yılında şöyle tanımlamıştır: "Aktif bileşen veya aktif kısmın bir ilaç ürününden emilmesi ve vücuttaki etki bölgesinde mevcut olduğu oranı ve hızıdır" [42].

2.1.4 Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS)

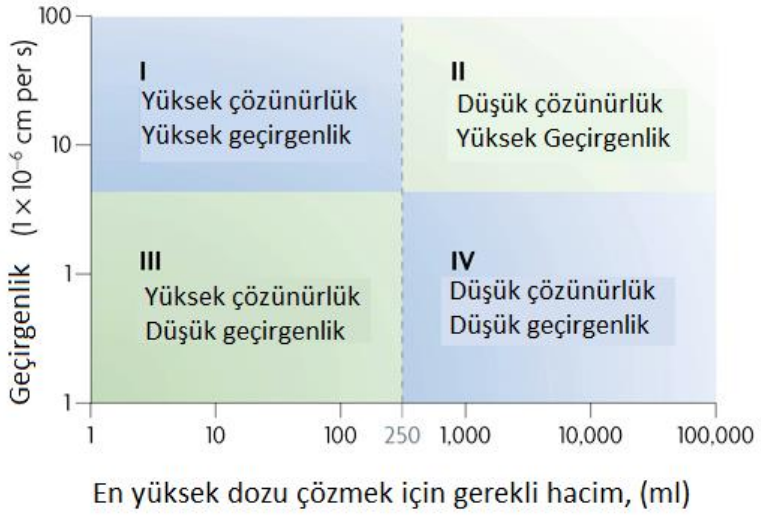
BCS, 1995 yılında Amidon ve ark. tarafından oluşturulmuş ve ilaç keşfi, ilaç geliştirme, ruhsatlandırma, biyomuafiyet alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır [1]. BCS'e göre hızlı salımlı katı dozaj formundaki ilaçların emilim hızı ve oranı iki temel ölçüt ile ilişkilidir. Bunlar çözünürlük ve permeabilitedir. Bu ölçütlere bağlı olarak ilaç molekülleri dört ana sınıfa ayrılmaktadır (Çizelge 2. 2, Şekil 2. 1) [43], [44].

Çizelge 2. 2 Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi

	Yüksek Çözünürlük	Düşük Çözünürlük
Yüksek geçirgenlik	Sınıf 1	Sınıf 2
Düşük geçirgenlik	Sınıf 3	Sınıf 4

Çözünürlüğün hesaplanmasında hızlı salımlı ilacın piyasadaki en yüksek yitiliği temel alınmıştır. Bu yitilikteki etken madde 250 ml veya daha az miktardaki ortamda pH:1,0-7,5 aralığında tamamen çözünüyorsa ilacın yüksek çözünürlük gösterdiği düşünülmektedir. Aksi durumda ilacın düşük çözünürlük gösterdiği kabul edilmektedir.

Permeabilitenin hesaplanması doğrudan insan barsağından emilim çalışmalarıyla veya Amidon'un geliştirdiği permeabilite ölçüm yöntemleriyle saptanabilmektedir. İlacın permeabilitesinin yüksek kabul edilmesi için emilimin %90'dan fazla olması gerekmektedir [1], [45].



Şekil 2. 1 Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi değerleri [44]

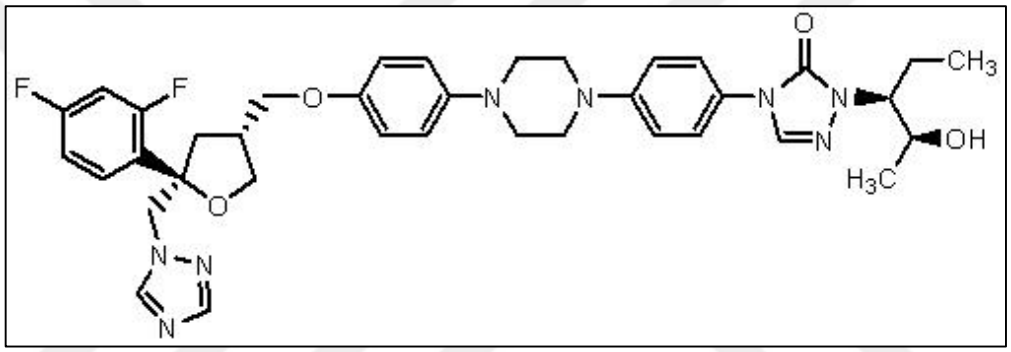
2.2 Posakonazol (PSZ) Etken Maddesinin Özellikleri

PSZ aşırı derecede immün sistemi baskılanmış hastalarda *Candida* türleri ve *Aspergillus* türlerinin neden olduğu invazif enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan bir triazol antifungal ilaçtır [46], [47].

13 yaş ve üstü hastalarda invazif *Aspergillus* ve *Candida* enfeksiyonlarından korunmak için hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) alıcıları gibi prosedürlerin bir sonucu olarak

ciddi bir şekilde düşük bağışıklık nedeniyle bu enfeksiyonları geliştirme riski yüksek olan graft-versus-host hastaları (GVHD) veya hematolojik tümörlerin kemoterapiden dolayı uzun süreli nötroponi nedeni ile kullanılmaktadır. Ayrıca, ıtrakonazol ve/veya flukonazole dirençli orofarengeal kandidiyazis de dâhil olmak üzere orofaringeal kandidiyaz tedavisi için ve diğer antifungallere karşı tolerans göstermeyen veya hastalığına direnç gösteren hastalarda invazif *aspergilloz, fusarium* enfeksiyonları ve zigomikoz tedavisinde alternatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır [29].

PSZ, beyaz-beyazımsı toz yapısında, suda çözünmeyip, diklorometanda çözünebilen, molekül ağırlığı 700,8 g/mol olan, molekül formulü $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$ (Şekil 2. 2) ve antifungal kategorisinde bir etken maddedir [5].



Şekil 2. 2 PSZ kimyasal yapısı [5]

PSZ, vücutta ortalama T_{maks} 4 - 5 saat olacak şekilde emilmektedir ve 300 mg'a kadar tek veya çoklu dozlama sonrası doz orantısal farmakokinetik göstermektedir.

Literatür, PSZ etken maddesinin yüksek lipofilikliğe, yüksek geçirgenliğe ve düşük çözünürlüğe sahip olduğunu ve sonuç olarak, absorpsiyonunun çözünürlükle sınırlı olduğunu göstermektedir [5].

2.2.1 Posakonazol'ün Düşük Çözünürlüğü

PSZ fizikokimyasal özellikleri, çözünme ve biyoyararlanım gibi ilaç ürününün performansı üzerindeki potansiyel etkisi göz önüne alındığında, PSZ'nin düşük çözünürlüğü, ilaç ürününün tasarımı ve performansı üzerinde kısıtlamalara yol açmaktadır. PSZ diklorometanda çözünür ve suda çözünmez. PSZ davranışını anlamak için, farklı pH

koşullarında PSZ üreticisi tarafından doyurulmuş çözünürlük testi yapılmıştır. Farklı pH koşullarında karşılaştırılabilir çözünürlüğün sonuçları Çizelge 2. 3'te derlenmiştir [5].

Çizelge 2. 3 PSZ'nin (Seri No. PJ1m0120615) farklı pH koşullarında doyurulmuş çözünürlüğü [5]

Sıra No	Ortam	Çözünürlük (mg/ml)
1	0,1 N HCl	1,17
2	0,01 N HCl	0,04
3	PH 4,5 asetat	0,00
4	PH 6,8 fosfat	0,00
5	PH 7,4 fosfat	0,00
6	Saf su	0,00

Yukarıdaki çözünürlük verileri, PSZ'ün 0.1 N HCl hariç tüm fizyolojik ortamlarda çözünmez olduğunu göstermektedir. 0.1 N HCl ortamında da düşük çözünürlüktedir. PSZ farklı polimorfik formları bulunmaktadır. API kaynağı, MSN Laboratories Private Limited, Telangana, Hindistan tarafından kullanılan üretim işlemi, sürekli olarak, X-Işını kırınım çalışmasına dayanarak doğrulanan ilaç maddesinin Kristalin Form-1'dir [5].

2.3 Etken Madde Çözünürlüğünü Arttırmak İçin Kullanılan Yöntemler

İlaç verilişinin pek çok yöntemi arasında, oral yöntem diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında yüksek hasta uyumu sebebiyle daha çok tercih edilmektedir [48].

Çözünürlüğü düşük ilaçlar oral yolla uygulandıklarında, yüksek çözünürlük gösterenlere göre daha yavaş emilmektedirler. Bu tür maddelerin çözünürlüğünün ve dolayısıyla çözünme hızının arttırılması gerekmektedir. Bu ilaçların çözünme özelliklerinin iyileştirilmesi için pek çok yöntem kullanılmaktadır [2], [49], [50].

Çözünürlük geliştirme teknikleri, fiziksel modifikasyon, ilaç maddesinin kimyasal modifikasyonları ve diğer teknikler olarak sınıflandırılmaktadır [51].

i. Fiziksel Değişiklikler

Mikronizasyon ve nanosüspansiyon gibi partikül büyüklüğü küçültme, polimorflar gibi kristal özelliklerin modifikasyonu; amorf form ve kristalleşme, ötektik karışımlar gibi taşıyıcılarda ilaç dispersiyonu, katı dispersiyonlar, katı çözeltiler ve kriyojenik tekniklerdir [51], [52], [53].

ii. Kimyasal Değişiklikler

PH değişimi, tampon kullanımı, türevlendirme, kompleksleşme ve tuz oluşumudur [51], [52].

iii. Diğer Teknikler

Süperkritik akışkan prosesi, yüzey aktif madde, çözücü maddeler, birlikte-çözülme, hidrotrofi ve yeni yardımcılar gibi adjuvan kullanımıdır [51], [52].

Etkili yöntemlerden biri olan katı dispersiyon teknolojisi, suda çözünürlüğü az olan etken maddelerin çözünme özelliklerini dolayısıyla biyoyararlanımlarını geliştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [2], [49], [50], [54], [55], [56], [57]. Aşağıdaki kısımlarda katı dispersiyon teknolojisi ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

2.4 Katı Dispersiyon (SD) Tekniği ve Çeşitleri

Katı dispersiyon, kristal formda bulunan bir veya birden fazla aktif maddenin inert bir yardımcı malzeme ile çözündürülmüş veya amorf forma dönüştürülmüş dispersiyonudur. Suda çözünürlüğü olmayan veya az olan etken maddelerin, suda çözünen inert taşıyıcılarda, katı halde disperse edilerek çözünürlüğünün arttırıldığı sistemlerdir [58].

Katı dispersiyon, oluşumu sırasında kısmen veya tamamen moleküler seviyede bir karışım geçiren fiziksel bir karışımdır. Katı dispersiyon oluşumu, ilacın amorf formuna dönüştürülmesiyle sonuçlanabildiğinden yüksek çözünme hızı sağlamaktadır [58], [59], [60].

Moleküler dizilimlerine bağlı olarak farklı türlerde katı dispersiyonlar vardır. Katı dispersiyonlar etken maddenin taşıyıcı içindeki dağılma ve açığa çıkma mekanizmasına göre 5 grupta sınıflandırılmaktadır:

1. Basit ötektik karışımlar
2. Katı çözeltiler

    I. Bileşenlerin karışabilirliğine göre katı çözeltiler

        a)Kesintisiz katı çözeltiler

b)Kesintili (sürekli) katı çözeltiler

II. Katı çözeltinin kristal yapısına göre katı çözeltiler

a)Substitüsyonel (yer değiştirmeli) katı çözeltiler

b)Interstisiyel katı çözeltiler

3. Cam çözelti veya süspansiyonlar
4. Kristal bir taşıyıcıda etken maddenin amorf halde kristallendiği sistemler
5. Karışık sistemler (Bileşik veya komplex oluşumu: Yukarıdaki mekanizmaların ve muhtelif mekanizmaların kombinasyonları) [60], [61].

Katı dispersiyon, adından da anlaşılacağı gibi, bir maddenin başka bir materyale dağıldığı katı durumu belirtmektedir ve multipartiküler bir dağıtım sistemidir. Katı dispersiyon hazırlamak için çeşitli teknikler kullanılmaktadır [61]. Sıklıkla kullanılan tekniklerden bazıları aşağıda sıralanmaktadır.

2.4.1 Çözücü Buharlaştırma (Çözme) Yöntemi

Bu teknikte, ilaç ve taşıyıcı bir ortak bir çözücü veya çözücüler karışımı içinde çözülür ve daha sonra çözücü kütle transfer mekanizmasıyla uzaklaştırılmaktadır. Elde edilen katı kütle daha sonra alt proseslerde hastaya sunulacak olan dozaj formuna (kapsül, tablet gibi) getirilmektedir [61], [62].

2.4.2 Liyofilizasyon (Dondurularak kurutma) Yöntemi

Liyofilizasyon tekniğinde, ilaç ve taşıyıcı ortak bir çözücü içinde çözülmekte ve dondurulmaktadır. Dondurulmuş malzeme daha sonra liyofilize edilmiş bir moleküler dispersiyon elde etmek için kontrollü sıcaklık ve vakum altında süblime edilmektedir [61], [62], [63].

2.4.3 Eritme-Çözme (Erime buharlaştırma) Yöntemi

Bu yöntemde ilaç uygun bir çözücü içinde çözülür ve çözelti, polietilen glikol eriyiğine dâhil edilip, çözücü içermeyen bir katı kütle oluşturmak üzere buharlaştırılmaktadır [61], [64].

Bu yöntem, eritme ve çözme yöntemlerinin avantajlarını birlikte taşımaktadır. Etken maddeyi eritmek uygun değilse, etken madde önce uygun bir organik çözücüde çözülmekte ve daha sonra bu çözelti düşük sıcaklıkta eritilmiş olan taşıyıcıya ilave edilerek, çözücü uçurulup katı dispersiyon elde edilmektedir [61], [65]. Örneğin polietilen glikoller, fiziksel şekillerinde değişme olmadan % 5–10 (a/a) oranında sıvı ile karıştırılabilmektedir. Bu özelliklerinden yararlanılarak da katı dispersiyonlar hazırlanabilmektedir. Ancak, etken maddenin polimorfik özelliklerinde, kullanılan çözücüye göre farklılıklar olabilmektedir. Bu yöntemin dezavantajı, kullanılacak etken madde miktarının 50 mg veya daha küçük dozlar için sınırlı olmasıdır [65].

2.4.4 Eritme (Füzyon) Metodu

Bu yöntemde, suda çözünen taşıyıcı ve ilacın uygun bir oranda fiziksel karışımı eriyik olana kadar ısıtılmakta ve ardından hızlıca soğutulmaktadır. Edilen katı kütle ezilir, elenir ve uygun dozaj formuna (kapsül, tablet gibi) getirilmektedir [61], [66], [67]. Eritme metodundan HME aşağıda detaylandırılmaktadır.

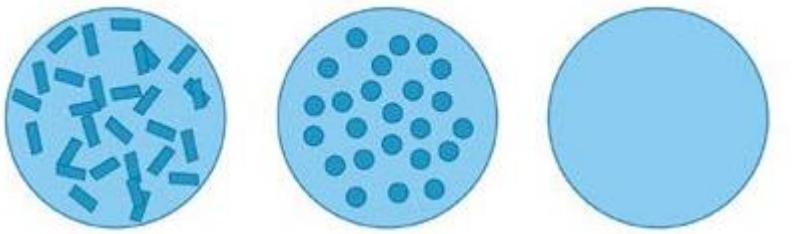
2.4.5 Sıcak Eriyik Ektrüzyonu (HME) Yöntemi

HME, düşük çözünürlüğü olan malzemelerin çözünürlük ve çözünme hızlarının iyileştirilmesi için ASD'ler hazırlamakta yaygın olarak kullanılan bir katı dispersiyon tekniğidir. HME işlemi sırasında, API'lerin polimer matrisine çözünmesi, kayma ve ısının etkisi altında hızlandırılmaktadır [68], [69], [70].

2.5 Sıcak Eriyik Ektrüzyonu (HME) Yönteminin Genel Özellikleri

HME yönteminde katı dispersiyon, API ve bir taşıyıcı polimer uygun bir oranda karıştırılıp, daha sonra bu karışım homojen bir eriyik kütle oluşturana kadar vidalı ekstruderden geçirilerek hazırlanmaktadır (Şekil 2. 4) [71] [72]. HME çalışma prensibinde, fiziksel bir ilaç molekülü karışımı ve suda çözünür bir taşıyıcı (genellikle termoplastik polimer) ve isteğe bağlı olarak plastikleştirici ve kaydırıcılar gibi diğer işlem yardımcı maddeleri ekstruder içine beslenmektedir [73], [74]. Bu işlemler sonucunda prosese girerken kristal formda olan API, HME sonrası amorf yapıda çıkmaktadır (Şekil 2. 3). HME sırasındaki erime karıştırma işlemi, kristal formdaki API'leri bir taşıyıcıda dağıtarak amorf forma

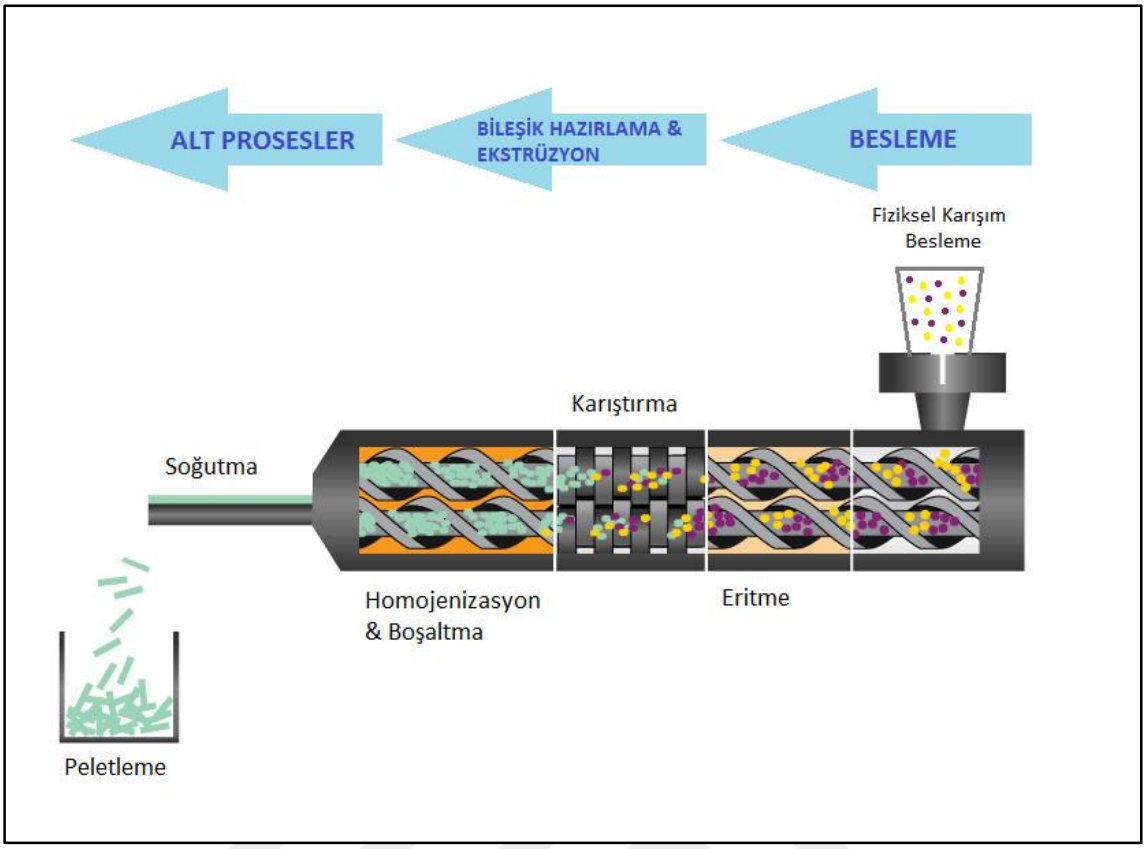
dönüştürür ve bir taşıyıcıda dağıtarak veya ilaç ile taşıyıcı zincir arasında kovalent olmayan bağ oluşumu yoluylailacın yeniden kristalleşmesini önlemektedir [75], [76]. İlaç hidrofilik taşıyıcıda çözündüğü için, gastrointestinal sıvılarda çözünmesi, doğal kristalli API formlarına kıyasla arttırılmaktadır [75].



İlaç	Kristal	Amorf	Moleküler olarak çözünmüş
Polimer	Amorf	Amorf	Amorf
Termodinamik stabilite	Oldukça kararlı	Karasız (kinetik olarak kontrol edilir)	Kararlı (saturasyon çözünürlüğünün altındaki ilaç)

Şekil 2. 3 Yapılarına göre etken maddelerin termodinamik stabilitesi [77]

HME, herhangi bir çözücü kullanmadan yüksek viskoziteli malzemelerin işlenmesi için en uygun teknik olarak kabul edildiğinden yaygın olarak kullanılan yeşil bir teknolojidir. [17], [69]. Ekstrüzyon işlemi granüller, pelletler, tabletler, suppozutuvarlar, implantlar, stentler, transdermal sistemler ve oftalmik uçlar gibi çeşitli dozaj formları ve formülasyonları üretmek için kullanılmaktadır [78], [79].



Şekil 2. 4 Tipik bir 2 vidalı HME prosesi [77]

2.5.1 HME'nin Avantajları ve Dezavantajları

HME, geleneksel farmasötik proseslere göre çeşitli avantajlar sunmaktadır. Bu avantajlar;

1. Suda çözünmeyen bileşiklerin çözünürlüğünün ve biyoyararlanımının arttırılması,
2. Çözücü içermeyen işlem,
3. Düşük üretim süresine sahip ekonomik proses,
4. Daha az işlem adımı ve sürekli bir proses,
5. Hedeflenmiş salımlı (uzun salımlı gibi) bitmiş ürün üretim olanağı,
6. Ekstruderlerde içerik tekdüzeliğinin daha iyi sağlanması,
7. Etken maddenin basılabilirlik özellikte olması şartının bulunmaması, düşük partiküllü maddelerin düzgün dağılması,

8. pH ve nem seviyelerindeki değişimlere dayanıklı stabilite ve insanlarda güvenli uygulama,
9. Azaltılmış proses sayısı ve çok çeşitli dozaj formlarının üretimidir [61], [80].

HME'nin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. HME'nin ana dezavantajları ısıl işlem (ilaç/polimer stabilitesi), sınırlı türde polimer kullanımı, yüksek akış özellikli polimerlerin gereksinimi, mikrobiyal türler ve proteinler gibi nispeten yüksek ısıya duyarlı moleküller için uygun olmamasıdır [61], [80].

2.5.2 HME'de Kullanılan Maddeler

Katı dispersiyon tekniğinde kullanılan yaygın fonksiyonel yardımcı maddeler taşıyıcı polimer ve isteğe bağlı olarak bir plastikleştirici ajanlardır.

2.5.2.1 Etken Maddeler

Genellikle suda iyi çözünmeyen veya az çözünen, miktara bağlı olarak oral kullanımda yetersiz veya düzensiz biyoyararlanım gösteren veya uzun süreli tedavide sorun oluşturan yan etkilere sahip etken maddeler kullanılmaktadır [65].

2.5.2.2 Plastikleştirici Ajan

Sıcak eriyik ekstrüzyon işlemi sırasında plastikleştiricilerin kullanımı ek avantajlara sahiptir. Bunlar, plastikleştiricinin varlığında, çalışma sıcaklıklarının düşürülmesiyle HME işleminin kolaylaştırılması ve ayrıca ekstrüzyonların kalitesinin artmasıdır. Plastikleştiriciler genellikle düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerdir. Yaygın olarak kullanılan plastikleştiricilerin bazıları; triasetin, sitrat esterleri ve düşük moleküler ağırlıklı polietilen glikollerdir [81], [82].

2.5.2.3 Taşıyıcı Polimer

HME, API'nin genellikle bir veya daha fazla eritilebilir maddeden ve diğer fonksiyonel eksipiyanlardan oluşan bir taşıyıcı sisteme gömülü olduğu bir ilaç salım teknolojisi olarak kullanılmaktadır. Eritilebilir madde genellikle bir polimer veya düşük erime noktalı bir vakstır [18].

HME işlemi için uygun taşıyıcının seçimi, genel olarak ilaç-polimer karışabilirliğine, polimer stabilitesine (özellikle termostabil) ve son dozaj formunun fonksiyonuna bağlıdır [18], [83].

Yaygın olarak kullanılan polimerik taşıyıcılar aşağıdaki gibidir:

i. PVP veya polivinilpirolidon-vinil asetat (PVP-VA), poli (etilen-ko-vinil asetat) gibi kopolimerleri

Vinilpirolidonun polimerizasyonu, 2500-3000000 arasında değişen molekül ağırlıklarında PVP eldesini sağlamaktadır. Bunlar Fikentscher denklemi kullanılarak hesaplanan K değerine göre sınıflandırılabilir [62]. PVP'nin sıcaklığı sadece moleküler ağırlığına değil, aynı zamanda nem içeriğine de bağlıdır. Genel olarak, cam geçiş sıcaklığı (Tg) yüksektir. Bu nedenle PVP'lerin, katı dispersiyonların hazırlanmasında HME tekniğinde yalnız kullanımı tercih edilmemektedir. Ayrıca PVP'lerin çözünürlüğü, zincir uzunluğu arttıkça zayıflamakta ve PVP viskozlaşmaktadır (PVP 12, PVP 17, PVP 30 vb.) [62]. PVP ve PVP-VA kopolimerlerinin, HME'de ilaç ile hidrojen bağları oluşturarak katı dağılımdaki ilaçları amorf halde stabilize ettiği bilinmektedir [18], [84].

ii. Çeşitli PEG türevleri

Katı dispersiyonların üretimi için genellikle 1500-20 000 moleküler ağırlığa sahip PEG'ler kullanılmaktadır. Molekül ağırlığı artışı ile PEG'in viskozitesi de artar. Sudaki çözünürlükleri genellikle iyidir, ancak moleküler ağırlığı ile azalır[62], [85]. PEG'lerin katı dispersiyonlar için avantajı, organik çözücüler içinde iyi çözünürlüğe sahip olmaları ve düşük erime noktalarının olmasıdır [18], [76], [85].

iii. Selüloz esterleri ve selüloz akrilatları

Hidroksipropilmetilselüloz (HMPC), suda, diklorometanın etanol ile karışımında ve diklorometanın metanol ile karışımında çözünürler. Düşük moleküler ağırlıklı HPMC (5 cps), fiziksel stabiliteyi geliştirmek ve ayrıca çözünürlüğü arttırmak için kullanılmaktadır. HPMC'de bulunan hidroksipropoksil grubu sayesinde, API'lerle hidrojen bağları oluşturabilir. Düşük moleküler ağırlıklı selülozik polimerler HME'de bağlayıcı olarak kullanılabilirken, yüksek viskozite dereceli olanları tabletlerde ve katı dispersiyonlarda taşıyıcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, selülozik polimerler, yan

zincirleri ve uçucu malzemelerin oluşumunu ayırarak HME için gereken yüksek işlem sıcaklıklarında bozulabilmektedir. Polimerlerin çapraz bağlanması yüksek proses koşullarında, ilacın çözünme hızında düşüşe neden olabilmektedir [62], [86], [87], [88], [89].

Hidroksipropilselüloz (HPC), su, etanol, metanol ve kloroform dâhil olmak üzere çeşitli çözücülerde iyi çözünmektedir. Düşük molekül ağırlıklı HPC HME'de kullanıldığında, kullanım miktarı arttıkça çözünürlük te artmaktadır [18], [62], [87].

Karboksimetilselüloz (CMEC), gastrik (asidik) koşullar altında çözünmeye karşı dirençlidir. pH 5-6'nın üzerindeki pH değerlerinde kolayca çözülmektedir [62].

iv. Poloksamerler

Poli (etilen oksit)-pol (propilen oksit)-pol (etilenen oksit) triblok kopolimerden (PEO-PPO-PEO) oluşan bir amfifilik blok kopolimerdir [90].

Araştırmalar, poloksamerin ısıl yanıt verme özelliklerini, ilaçları çözündürmek için yüksek kapasiteli olmalarını, iyi ilaç salım özelliklerini ve mukozal zarlarda toksisitenin olmayışını göstermektedir. Bu nedenle farmasötik alanda yaygın olarak güvenli bir malzeme olarak tanımlanmıştır [91].

v. Poli-metakrilat türevleri

Poliakrilatlar ve polimetakrilatlar, akrilik ve metakrilik asidin polimerizasyonu ile üretilen camsı maddeler ve bu polimerlerin esterleri amitler ve nitriller gibi türevleridir. Katı dispersiyonlarda yaygın olarak polimerik taşıyıcılar olarak kullanılan metakrilatlar, omurga zincirlerine göre homo blok kopolimerler veya hetero blok kopolimerler olarak sınıflandırılmaktadır. Genellikle Eudragit ticari ismi ile anılmaktadırlar. Yan zincirlerde bulunan fonksiyonel gruplara bağlı olarak, bu polimerler çözünürlüklerinde pH'a bağlı farklılık göstermektedir. Eudragitler arasında, Eudragit E genellikle 5'e kadar pH değerlerinde tampon çözeltilerde çözünür olduğu ve daha yüksek pH'lerde şiştiği için salım hızını arttırmak için kullanılırken, Eudragit L midede salınımın istenmesi durumunda kullanılmaktadır [25], [62], [92].

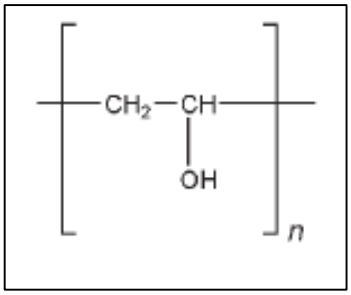
Metakrilatlar ayrıca hidrojen bağları oluşturabilir ve bu nedenle katı dispersiyonların stabilizasyonu için kullanılmaktadır. Örneğin, suda az çözünen bir ilaç olan nimodipinin,

nimodipinin ikincil amin grubu ve Eudragit EPO'nun karboksilik grubu arasındaki etkileşimi kullanarak Eudragit EPO ile hidrojen bağları oluşturabildiği gösterilmiştir[92]. Formülasyon tasarımı için geniş uygulanabilirlikleri ve hidrojen bağları oluşturma kabiliyetleri nedeniyle, metakrilatlar katı dispersiyonlarda kullanım için uygun görülmektedirler [25], [62], [92]. HME'de kullanılan taşıyıcı polimerlerden bazıları aşağıda ele alınacaktır.

2.6 HME Prosesinde Kullanılan Bazı Taşıyıcı Polimerler

2.6.1 Polivinil Alkol (PVA)

PVA, suda çözünebilen sentetik bir polimerdir. Etanolde %95 çözünür, organik solventlerde çözünmez. Genel molekül formülü $[CH_2CH(OH)]_n$ dir (Şekil 2. 5). Tg değeri 85°C ve erime noktası 160-240°C'dir. Yüksek vizkoziteye sahiptir. Termoplastik ve termostabil bir polimer olduğu için HME ile işlenebilir ve ilaç-PVA ekstrudatları üretilebilmektedir. Yüksek erime noktası olduğu için proses edilebilirliği zordur. Brough ve ark. çözünürlüğü düşük olan ıtrakonazol etken maddesi ile PVA'i %20 ilaç yüklemesi ile HME'de proses ederek ASD elde etmişler ve PVA kullanımının ıtrakonazol ASD'lerinin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını arttırdığını kanıtlamışlardır [93].

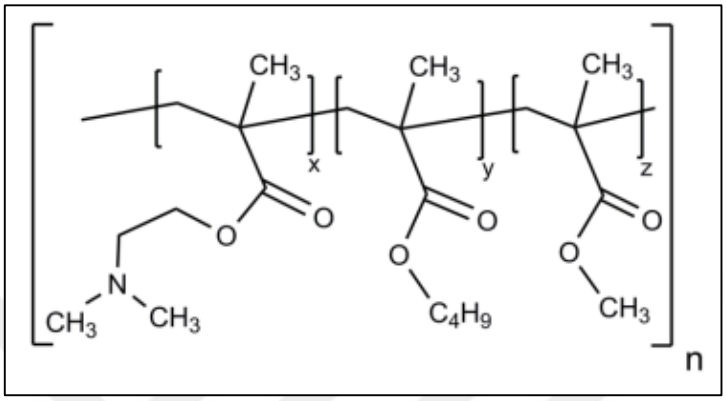


Şekil 2. 5 PVA'nın kimyasal yapısı [93]

2.6.2 Eudragit EPO

Eudragit EPO, polimetakrilatların homoblok bir katyonik ko-polimeridir (Şekil 2.6). Amorf bir polimerdir. 1g EUDRAGIT EPO 7 g metanol, etanol, alkol, aseton, etil asetat, metilen klorit veya 1 N hidroklorik asitte çözünür. Oldukça esnek ve asitte çözünür özelliktedir. Tg değeri 52°C ve 200°C'ye kadar termostabil bir polimerdir. Yüksek sıcaklıklarda termostabil bir polimer oldugu için HME ile kolaylıkla işlenebilir ve ilaç-Eudragit EPO

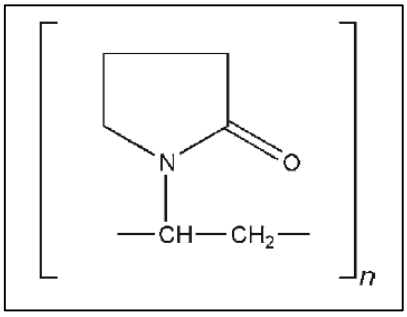
ekstrudatları üretilebilmektedir [94]. Literatürde Eudragit EPO ile elde edilen ekstrudatlar bulunmaktadır. Zheng ve ark. Eudragit EPO ile birlikte farkı polimerleri de nimidipin etken maddesi ile HME'de proses ederek karakterizayon çalışmaları yapmışlar ve Eudragit EPO ile nimidipin katı dispersiyon ekstrudatlarında hidrojen bağları olduğunu tespit etmişlerdir [92].



Şekil 2. 6 Eudragit EPO'nun kimyasal yapısı [94]

2.6.3 Povidon K 17

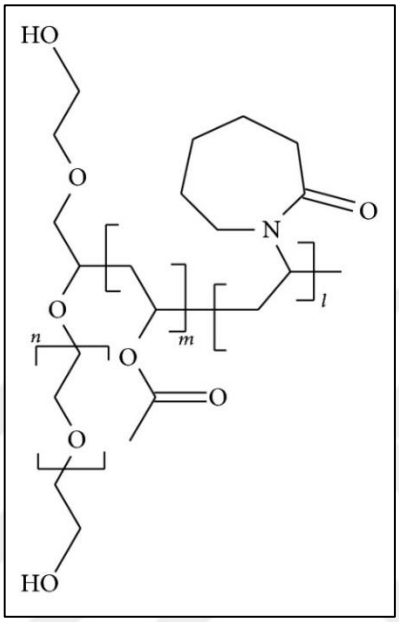
Povidon, gelişmiş dissolüsyon için tamamlayıcı yapılara sahip bileşiklerle hidrojen bağları oluşturabilirler. Molekül formülü $(C_6H_9NO)_n$ dir (Şekil 2. 7). Tg değeri 168°C ve yumuşama sıcaklığı 150°C'dir. Asitler, kloroform, etanol (% 95), ketonlar, metanol ve su içinde serbestçe çözünür; pratikte eter, hidrokarbonlar ve mineral yağda çözünmez. Suda, bir çözeltinin konsantrasyonu sadece K-değerinin bir fonksiyonu olan elde edilen çözeltinin viskozitesi ile sınırlıdır. Termoplastik ve termostabil bir polimerdir [95].



Şekil 2. 7 Povidon K17'nin kimyasal yapısı

2.6.4 Soluplus

Soluplus, polivinil kaprolaktam-polivinil asetat-polietilen glikol graft kopolimeridir (PCL-PVAc-PEG) (Şekil 2. 8). Ortalama molekül ağırlığı 90 000 – 140 000 g/mol arasında değişen suda çözünür bir kopolimerdir ve suda çözünür olmayan ilaçların çözünürlüğünü arttırabilir [96]. Tg değeri 70°C dir. Termoplastik ve termostabil bir polimerdir.



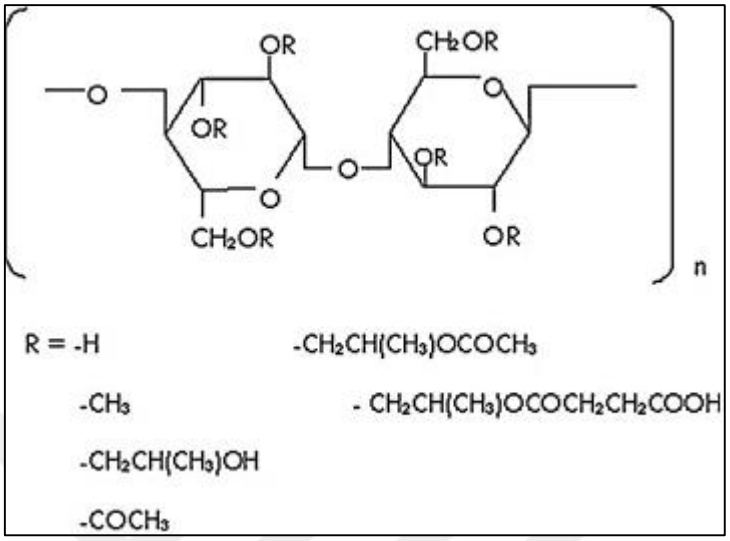
Şekil 2. 8 Soluplus'ın Kimyasal Yapısı

Yuan Jiandong PSZ etken maddesi ile Soluplus'ı (1:05) oranındaki fiziksel karışımı farklı diğer yardımcı maddeler ile HME'de proses ederek etken maddenin çözünürlüğünün arttırıldığını kanıtlamış ve PSZ:Soluplus 1:2 oranında yardımcı plastikleştirici ajanlar yardımı ile 165°C'de HME'de proses edilerek çözünürlüğün arttırıldığını raporlamışlardır [97].

2.6.5 Hipermeloz Asetat Suksinat (HPMCAS)

Hipermeloz Asetat Suksinat, hidroksipropilmetil selülozun asetik asit ve monosüksinik asit esterlerinin bir karışımıdır [98]. Beyaz renklidir ve soluk asetik asit benzeri bir kokuya ve zar zor saptanabilen bir tada sahiptir. Zayıf çözünen ilaçların çözünürlüğünün arttırılması için katı dispersiyonlarda polimerik bir taşıyıcı olarak kullanılır. Amfifilik doğası, yüksek cam geçiş sıcaklığı (Tg) ve bu polimerin çeşitli çözücülerinde düşük viskozitesi, spreyle kurutulmuş dispersiyon formülasyonlarında kullanım için ideal kılan benzersiz özelliklerden bazılarıdır [99].

Molekül formülü $C_{10}H_{22}O_9$'dur (Şekil 2. 9). Moleküler ağırlığı 286,28 g/mol'dür. Farklı türleri , pH değerlerine bağlı çözünürlük göstermektedir (pH 5,5 ve pH 6,8 aralığında)[100]. Tg değeri 120-135°C dir [101].



Şekil 2. 9 HPMCAS'in Kimyasal Yapısı [102]

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kimyasallar

PSZ (kristal form–I) (MSN, Hindistan), Eudragit EPO (Bütilat metakrilat kopolimer) (Evonik, Almanya), PVP (Povidone K17 (Polyvinylpyrrolidone) (BASF, Almanya), PVA (Polyvinyl Alcohol) (Merck, Almanya), Soluplus (BASF, Almanya), Asetonitril (AppliChem Panreac ITW, İspanya); hidroklorik asit, disodyum hidrojen fosfat ve fosforik asit (Merck, Almanya); sert jelatin kapsüller ise (ACG Lukaps d.o.o, Hırvatistan)'dan tedarik edildikleri halleriyle kullanılmışlardır.

3.2 Yöntem

Bu tez kapsamında PSZ'nin çözünürlüğünün arttırılmasında HME yöntemi tercih edilmiştir. Kullanılan yöntemin basamakları aşağıda sıralanmıştır.

3.2.1 Formülasyon Tasarım Çalışmaları

İlk olarak PSZ etken maddesinin Drug Master File'da belirtilen çeşitli fizikokimyasal özellikleri göz önünde bulundurulmuştur [5] . Fizikokimyasal özelliklerinin etken madde ile uyumlu olduğu düşünülen hidrofilik polimerler seçilmiştir. Bunun ardından formülasyon çalışmalarına başlanmıştır. Optimum HME formülasyonlarının belirlenmesi

amacıyla farklı polimerler ile ilk olarak aynı oranlarda (etken madde: taşıyıcı polimer) seri formülasyon hazırlanmıştır.

3.2.1.1 Fiziksel Karışımların (Formülasyon) Hazırlanması

Çizelge 3. 1'de gösterilen polimer ve PSZ tozları belirlenen ağırlıkça yüzde oranlarında (%a/a) Hassas Terazi, Sartarious Basic kullanılarak tartılmış ve 500 µm el eleğinden elenmiştir. Elenen toz karışım, 5 dakika boyunca homojen toz karışım olana kadar Turbula, WAB karıştırıcıda karıştırılarak, polimer-PSZ fiziksel karışımları hazırlanmıştır. Hazırlanan fiziksel karışımlar kısaca FK kısaltmasıyla kodlanmıştır.

Çizelge 3. 1 HME prosesinde kullanılacak olan polimer –PSZ ağırlıkça yüzdeleri ve bunlara denk gelen fiziksel karışım oranları

Etken Madde	Polimer	PSZ oranı (%a/a)	Polimer Oranı (%a/a)	PSZ/Polimer Oranı
PSZ	Eudragit EPO	25	75	1:3
PSZ	Eudragit EPO	16,7	83,3	1:5
PSZ	Eudragit EPO	12,5	87,5	1:7
PSZ	Eudragit EPO	9,09	90,91	1:10
PSZ	Soluplus	25	75	1:3
PSZ	Soluplus	12,5	87,5	1:7
PSZ	Soluplus	9,09	90,91	1:10
PSZ	PVA	25	75	1:3
PSZ	PVA	12,5	87,5	1:7
PSZ	PVP	25	75	1:3
PSZ	PVP	12,5	87,5	1:7

3.2.1.2 HME Prosesi ile Ekstrudatların Hazırlanması

HME tekniğinde, tüm formülasyonların ekstrüzyonu ikili vidalı (11 mm genişliğinde paralel olan), Pharma 11 Twin-screw Extruder, (Thermo Scientific™)'de (Şekil 3. 1) 0.2 mm'lik rod çapı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hazırlanmış olan fiziksel karışım besleme haznesine yüklenmiştir. Bu karışımın bulk densitesine (yığın yoğunluk) göre besleme hızı belirlenmiştir. Sıcaklık profilleri kullanılan polimerlere göre değişiklik göstermiştir (Çizelge 3. 2) [25], [84]. Belirlenen sıcaklık parametrelerine göre cihazın ısınması beklenmiştir. Vida hızı tüm çalışmalar için 100 rpm, besleme hızı ise 200 g/saatte sabit tutulmuştur. Bu parametreler ayarlandıktan sonra besleme ünitesindeki fiziksel karışım vidalara beslenmeye başlanmıştır. Sırası ile vidaların içerisinde erime (melting), yoğurma

(kneading), homojenizasyon ve son olarak da eriyik kütle oluşumunu takiben 0.2 mm lik rod çapından ekstrudatlar elde edilmiştir. Bu ekstrudatlar sürekli bir sistemle soğutma ünitesinde soğutulmuş ve ardından da pelletizer ünitesinde pellet haline getirilmiştir (Şekil 3. 2).

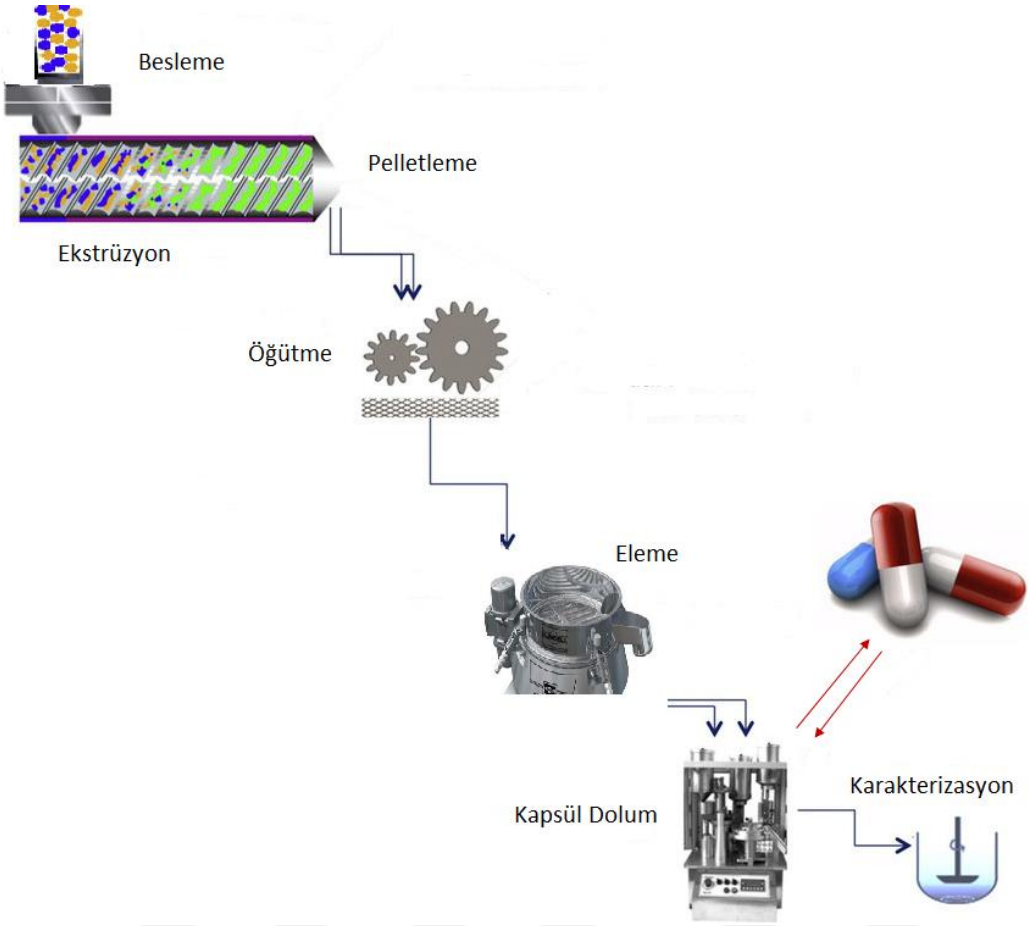


Şekil 3. 1 Thermo Scientific Pharma 11 HME cihazı (besleme ve eritme ünitesi)

Pelletler 500 µm boyutundaki öğütücü tipi Fitzpatrick L1A 1 HP Fitzmill elekten 5000 rpm hızında elenmiştir. Elenen karışım karıştırılarak, bir kapsülde 100 mg etken madde olacak şekilde, sert jelatin kapsüllere doldurularak karakterizasyon testleri için oda koşullarında muhafaza edilmiştir.

Çizelge 3. 2 HME sıcaklık profilleri

Etken Madde	**Polimer**	**Etken Madde oranı (%a/a)**	**Polimer Oranı (%a/a)**	**Sıcaklık Set değerleri**							
				Besleme	II	III	IV	V	VI	VII	Die
PSZ	Eudragit EPO	25	75	80°C	100°C	120°C	130°C	140°C	150°C	150°C	150°C
PSZ	Eudragit EPO	16,7	83,3	80°C	100°C	120°C	130°C	140°C	150°C	150°C	150°C
PSZ	Eudragit EPO	12,5	87,5	80°C	100°C	120°C	130°C	140°C	150°C	150°C	150°C
PSZ	Eudragit EPO	9,09	90,91	80°C	100°C	120°C	130°C	140°C	150°C	150°C	150°C
PSZ	Soluplus	25	75	100°C	120°C	130°C	140°C	140°C	150°C	150°C	150°C
PSZ	Soluplus	12,5	87,5	100°C	120°C	130°C	140°C	140°C	150°C	150°C	150°C
PSZ	Soluplus	9,09	90,91	100°C	120°C	130°C	140°C	140°C	150°C	150°C	150°C
PSZ	PVA	25	75	100°C	100°C	120°C	130°C	140°C	150°C	165°C	165°C
PSZ	PVA	12,5	87,5	100°C	100°C	120°C	130°C	140°C	150°C	165°C	165°C
PSZ	PVP	25	75	100°C	120°C	130°C	140°C	140°C	150°C	150°C	150°C
PSZ	PVP	12,5	87,5	100°C	120°C	130°C	140°C	140°C	150°C	150°C	150°C



Şekil 3. 2 HME ve sonrasındaki alt işlemlerin şematik gösterimi

3.2.2 Karakterizasyon Yöntemleri

Katı dispersiyonlarda, etken madde ile taşıyıcı arasındaki etkileşimden ve hazırlama yöntemindeki aşamalardan dolayı, etken maddenin fiziksel özelliklerinde değişim görülebilmektedir. Etken maddenin fizikokimyasal özelliklerinin değişmesi sonucu ortaya çıkabilecek olaylardan bazıları; termal bozunma, süblimasyon ve polimorfik transformasyondur [103].

Katı dispersiyonların fizikokimyasal özelliklerini inceleyerek, etken madde ve taşıyıcı molekül arasındaki etkileşimi, katı dispersiyonun oluştuğu oranı ve katı dispersiyon tipini (kristal veya amorf), çözünme özelliklerini, stabilite boyunca kararlılığını belirlemede aşağıdaki yöntemler kullanılmıştır.

3.2.2.1 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

DSC, erime endotermleri ve camsı geçiş sıcaklıkları hakkında veri üretmede sıklıkla kullanılan bir termoanalitik tekniktir.

Saf PSZ, fiziksel karışımlar ve bu fiziksel karışımların HME'de proses edilen numunelerin analizi için Differential Scanning Calorimeter (DSC-60, Shimadzu) kullanılmıştır. 2-5 mg numune alüminyum kaplarda tartılarak, hermetik (hava geçirmez bir şekilde) olarak kapatılmıştır. Proses edilen numunelerinin erime noktaları, DSC eğrileri 50°C ile 250°C sıcaklık aralığında 10°C/dakika sıcaklık artışı hızında ölçülerek elde edilmiştir.

3.2.2.2 X-Işını Kırınım Yöntemi (XRD)

XRD, her bir kristal fazın kendine özgü atomik dizilimlerine bağlı olarak, X-ışınlarını karakteristik bir düzen içerisinde kırması esasına dayanır. XRD Bruker D8 Advance (Bruker AXS GmbH) cihazı kullanılarak, saf PSZ, fiziksel karışımlar ve bu fiziksel karışımların HME'de proses edilen numunelerinin polimorfik değişimi (kristal formdan amorf forma) Çizelge 3. 3'de belirtilen parametreler kullanılarak belirlenmiş ve karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 3. 3 XRD tayininde kullanılan parametreler

X-Ray tüp	Cu (1,54060 Å)
Voltaj	40,0 kV
Akım	30,0 mA
Dalga boyu	1,540 nm
Tarama aralığı	10–30°
Kırınım açısı	2θ

3.2.2.3 ATR-Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

FTIR moleküllerdeki çeşitli bağların titreşim frekanslarını ölçer ve moleküldeki fonksiyonel gruplar hakkında bilgi verir. Bu çalışmada, kristalin-amorf bileşiklerin yapısının tayininde kullanılmıştır. Böylece, FTIR, kristalizasyon oluşumundaki kümelenmeye bağlı yapısal değişiklikleri izlemeye olanak sağlamıştır [5].

FTIR (IR Prestige-21, Shimadzu) cihazı kullanılarak saf PSZ, fiziksel karışım ve HME prosesi sonrası elde edilen son ürünün ana fonksiyonel gruplarını ifade eden absorbsiyon bantları tayin edilmiş ve karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. IR spektraları FT-IR

spektrofotometresi-Attenuled Total Reflection (ATR) ünitesiyle elde edilmiştir. Kuru numunelerin spektrum ölçümleri 4000 cm^{-1} ila 650 cm^{-1} arasında değişen dalga boylarında alınmıştır.

3.2.2.4 *İn-vitro* Çözünme Hızı Çalışmaları

3.2.2.5 Çözünme Ortamının Belirlenmesi

Literatürde belirtilen çözünürlük sonuçlarına göre PSZ tüm çözünme ortamlarında oldukça düşük çözünürlüğe sahiptir (1,2 pH–6,8 pH aralığında) [6]. Çalışmamızda kullanılan hidrofilik polimerlerin çözünürlük özelliklerine göre asidik ortam, çözünme ortamı olarak seçilmiştir.

İn vitro çözünme hızı çalışmaları, 75 rpm'de ve 37 ± 0,5°C'de pedal aparatı (Dissolüsyon cihazı 708-DS, Agilent Technologies) kullanılarak 1 saat boyunca 900 mL 0,01 N Hidroklorik Asit içerisinde gerçekleştirilmiştir. Önceden belirlenmiş zaman aralıklarında, HPLC analizi için örnekler alınmıştır. Numuneler 0,45 µm Sartorios Minisart® RC25 Syringe Filters 17765 ile şırınga yardımı ile filtrelenmiştir. Tüm çözünme hızı çalışmaları üç tekrar halinde yapılmıştır.

3.2.2.6 HPLC Analizi

PSZ salımı HPLC, Shimadzu Corporaiton cihazı kullanılarak Çizelge 3. 4'te belirtilen kromatografik koşullarda çalışılmıştır. Tampon: 1,74 g disodyum hidrojen fosfatın 1000 ml suda çözülüp, Mettler Toledo pH metre ile ölçüm yapılarak 5,5 ± 0,05 pH ile seyreltik orto fosforik asitle ayarlanması ile hazırlanmıştır. Mobil faz; tampon: asetonitril (300:700) oranlarında hazırlanmıştır.

3.2.2.7 Sink Koşul Çalışması

<u>*Sink koşulu:*</u> Bir hammaddenin çözücüsü içerisinde herhangi bir t anındaki konsantrasyonunun (Ct), doygunluk konsantrasyonunun (Cs) %10'inden daha düşük olmasıdır ($Ct < 0.10 \times Cs$). Aşağıda verilen Denklem 3. 1'e göre sink şartı ve minumum dissolüsyon çözelti hacmi hesaplanmıştır [104].

$V_{min} = L/C_s*10$ (3. 1)

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

L: Sink şartı aranan aktife ait ürünün etiket değeri, mg (100 mg)

C_s: Etken maddenin maksimum çözünürlüğü, mg/mL

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

İlaç hammaddelerinin, pH-çözünürlük profili, sıcaklığı 37 ºC ± 1ºC, pH değeri 1,0–6,8 arasında olan sulu çözeltilerinde belirlenmiştir. Seçilen dissolüsyon ortamları; distile su, pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8'dir. Hazırlanan her bir çözeltiden belirli hacimlerde alınarak uygun ağzı kapalı cam çalkalama şişesine konulmuştur. Üzerine çözünürlüğü araştırılacak etken madde ilave edilerek çökelti oluşuncaya kadar Ultrasonik Banyo, Elma 660/H yardımı ile karıştırılmıştır. Gerektiğinde her bir tüpe etken madde ilave edilmektedir. Çökelti oluşmaya başladığında numune alınıp süzülmüş ve seyreltilerek, miktar tayini analiz metoduna göre analiz edilmiştir. Analizlerden elde edilen sonuçlar ile maksimum çözünme miktarı bulunmuştur. Bu doğrultuda literatürdeki maksimum çözünürlük sonuçları Çizelge 2. 3'de önceki kısımlarda verilmiştir.

3.2.2.8 Çözünme Hızı Ortamı Koşulları

Çözünme hızı ortamı : 0,01 N Hidroklorik Asit

Sıcaklık: 37 °C ± 0,5

Hız (devir): 75 rpm

Aparat: Pedal

Çizelge 3. 4 Kromatografik koşullar

Kolon	Kromasil 100-5 c18
Kolon tipi	C18
Partikül boyutu	5 µm
Uzunluk	250 mm
Çap	4,6 mm
Kolon sıcaklığı	25 °C
Numune bölmesi sıcaklığı (Autosampler Temp)	25 °C
Akış hızı	1,0 ml/dakika
Dalga boyu:	210 nm
Enjeksiyon Hacmi	5,0 µl
Enjeksiyon Süresi	6 dakika

3.2.2.9 HPLC Analizinde Kullanılan Standart ve Reaktifler

PSZ Çalışma veya Referans Standardı

Reaktifler: Su, dipotasyum hidrojen fosfat, hidroklorik asit, disodyum hidrojen fosfat, sodyum dihidrojen fosfat, asetonitril, seyreltik orto fosforik asit.

0.01 N HCL Çözünme Hızı Ortamı hazırlaması: 3000 ml deiyonize su 6000 ml'lik balona aktarılmıştır. Bu suyun üzerine 5 ml Hidroklorik Asit ilave edildikten sonra 3000 ml deiyonize su daha ilave edilip, karıştırılmıştır. pH yaklaşık 2,0 olmalıdır.

Tampon Hazırlanması: 1.74 gram dipotasyum hydrojen fosfat 1000 ml saf suda çözülmüştür. pH 5,5 ± 0,05 seyreltik orto fosforik asit ile ayarlanmıştır.

Mobil Faz hazırlanması: Tampon:Asetonitril (300:700)

Çözücü hazırlanması: Asetonitril:Saf Su (600:400)

*0.01 N HCl Standart Çözelti Hazırlanması***:** 13,0 mg PSZ standart tartılmıştır ve 100ml 'lik balon jojeye aktarılmıştır. 10,0 ml Çözücü ilave edilip, 5 dakika ultrasonik banyoda çözülmüş, hacmine 0,01 N HCl ile tamamlanmıştır. 0,45 RC filtreden geçirilerek viallenmiştir (PSZ C_{std}:0.13 mg/ml).

Numune Hazırlanması: 6 adet dissolüsyon beherine 900 mL 0,01 N HCl aktarılmıştır ve ortam 37 ± 0,5°C'ye getirildikten sonra her bir kaba 1 adet numune atılmıştır. Çözünme hızı cihazı 75 rpm dönme hızında çalıştırılmıştır. 60 dakika sonunda cihazdan filtre ile alınan numuneler viallenmiştir.

3.2.2.10 HPLC Numunelerinin Hazırlanması

0,01N HCl Standart çözelti viali 6 kez enjekte edilmiştir(Artarda yapılan 6 ölçümün % RSD' si 2'den küçük olmalıdır). Standart çözeltisi 2'nin 2 kez enjekte edilmiştir ve standart çözelti 1 ile uyumu % 98-% 102 olmalıdır. Numune çözeltileri 1 kez enjekte edilmiştir.

0.01 N HCL Numune Hesabı

$$\frac{A_{num}}{A_s} \times \frac{W_s}{100} \times P \times \frac{750}{L} \times 100 = \%Posakonazd \qquad (3.2)$$

A_s: Standart çözeltisindeki PSZ alanı

A_{num}: Numune çözeltisindeki PSZ alanı

W_s: Standart tartımı, mg

P : PSZ'nin aktivitesi, %

L: Sink şartı aranan aktife ait ürünün etiket değeri

3.2.2.11 Analitik Yöntem Validasyon Çalışmaları

Analitik yöntem, analizin nasıl yürütüleceğine yönvermekte olup tüm adımları detaylı bir şekilde verilmiştir. Analitik yöntemin amacı net bir şekilde anlaşılması gerektiği için validasyon parametreleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Metod validasyonu bir yöntemin güvenilirliğini göstermektedir. Analitik yöntem validasyonu, analizi yapılacak maddenin tayininde kullanılacak olan analitik yöntemin belirli koşullarda doğru, özgün ve tekrarlanabilir olduğunu göstermek için uygulanan prosedürdür [105].

Çalışılan validasyon parametreleri aşağıda sıralanmıştır.

Spesifiklik (Specificity)

Çözücü: Dissolüsyon vasatı 0,45 µm RC filtreden süzülerek HPLC flakonuna alınmıştır. Standart ve numune hazırlanmıştır.

0,01N HCl İçin Plasebo Hazırlanması: Yaklaşık 70,0 mg plasebo 100.0 mL'lik balon jojeye tartılmıştır. 0,01 N HCl ile hacmine tamamlanmıştır. Filtreden süzülüp, HPLC flakonuna konulmuştur.

Yardımcı maddelerin aktif madde pikinin ayırımını etkilemediği, çözücünün aktif madde alıkonma zamanında belirgin bir yanıt vermediği görülmüştür.

Doğrusallık (Linearity)

Doğrusallık, bir analitik yöntemin belirli aralıkta, analizi yapılan maddenin konsantrasyonu ile test edilen numunenin sonuçlarının direkt olarak orantılı olmasını sağlama yeteneğidir.

Standart çözeltilerinin hazırlanması: Test çözelti konsantrasyonunun %20, %60, %80, %90, %100, %110, %120 ve %150'sine karşılık gelen standart çözeltileri aşağıda belirtildiği gibi PSZ referans standardı kullanılarak 8 farklı konsantrasyonda hazırlanmıştır. Her bir standart çözeltiden iki okuma yapılmıştır. %20, %100 ve %150 konsantrasyonlarında altışar okuma yapılmıştır. Tüm absorbanslar kontrol edilerek, planlanan ve hazırlanan konsantrasyonlara karşılık elde edilen alanlar değerlendirilmiştir.

0.01 N HCl Çözeltisi ile Doğrusallık Çalışması

PSZ stok standart çözeltilerinin hazırlanması: Yaklaşık 130,0 mg PSZ standardı 100.0mL'lik balon jojeye hassas olarak tartılmıştır. 10,0 ml Çözücü ilave edilip çözülmüştür. 5 dakika ultrasonik banyoda bekletilmiştir. Hacmine Çözücü ile tamamlanmıştır (1,3mg/mL PSZ).

Standart 1 (% 20): Stok standart çözeltisinden 2,0 mL alınarak 100,0 mL'lik balon jojeye aktarılmıştır ve hacmine 0,01 N HCl Çözeltisi ile tamamlanmıştır.(0.026 mg/mL PSZ)

Standart 2 (% 60): Stok standart çözeltisinden 6,0 mL alınarak 100,0 mL'lik balon jojeye aktarılmıştır ve hacmine 0,01 N HCl Çözeltisi ile tamamlanmıştır. Filtreden süzülmüştür (0,078 mg/mL PSZ).

Standart 3 (% 80): Stok standart çözeltisinden 4,0 mL alınarak 50,0 mL'lik balon jojeye aktarılmış ve hacmine 0,01 N HCl Çözeltisi ile tamamlanmıştır. Filtreden süzülmüştür (0,104 mg/mL PSZ).

Standart 4 (% 90): Stok standart çözeltisinden 9,0 mL alınarak 100,0 mL'lik balon jojeye aktarılmış ve hacmine 0,01 N HCl Çözeltisi ile tamamlanmıştır. Filtreden süzülmüştür (0,117 mg/mL PSZ).

Standart 5 (% 100): Stok standart çözeltisinden 5,0 mL alınarak 50,0 mL'lik balon jojeye aktarılmıştırve hacmine 0,01 N HCl Çözeltisi ile tamamlanmıştır. Filtreden süzülmüştür (0,13 mg/mL PSZ).

Standart 6 (% 110): Stok standart çözeltisinden 11,0 mL alınarak 100,0 mL'lik balon jojeye aktarılmıştır ve hacmine 0,01 N HCl Çözeltisi ile tamamlanmıştır. Filtreden süzülmüştür (0,143 mg/mL PSZ).

Standart 7 (% 120): Stok standart çözeltisinden 6,0 mL alınarak 50,0 mL'lik balon jojeye aktarılmıştır ve hacmine 0,01 N HCl Çözeltisi ile tamamlanmıştır. Filtreden süzülmüştür (0,156 mg/mL PSZ).

Standart 8 (% 150): Stok standart çözeltisinden 15,0 mL alınarak 100,0 mL'lik balon jojeye aktarılmıştır ve hacmine 0,01 N HCl çözeltisi ile tamamlanmıştır. Filtreden süzülmüştür (0,195 mg/mL PSZ). Korelasyon kat sayısı (R2) 0,995'den az olmamalıdır. Eğim, Kesim noktası: % 100 derişime karşılık gelen alanın % 2,0' dan fazla olmamalıdır.

Doğruluk/ Accuracy

Analitik yöntemin doğruluğunu sınamak için spesifikasyon seviyesi % 100 kabul edilerek % 20, % 60, % 80, % 100 ve % 120 olmak üzere 5 konsantrasyonda numune hazırlığı yapılarak çalışılmıştır. Tüm seviyeler için 3'er numune hazırlanmıştır. Her numuneden 3 er ölçüm yapılmıştır. Hazırlanan % 20, % 60, % 80, % 100 ve % 120 numune konsantrasyonlarına % 100 konsantrasyondaki plasebo karışımı ilave edilmiştir. Her numunenin analizi aynı anda hazırlanmış standarda karşı yapılmıştır ve her numunedeki geri kazanım belirlenmiştir.

PSZ stok standart çözeltilerinin hazırlanması: Yaklaşık 130,0 mg PSZ standardı 100,0mL'lik balon jojeye hassas olarak tartılmıştır. 10,0 ml Çözücü-2 ilave edilip çözülmüştür. 5 dakika ultrasonik banyoda bekletilmiştir. Hacmine Çözücü-2 ile tamamlanmıştır (1,3 mg/mL PSZ).

% 20 Konsantrasyonda Doğruluk Çözeltisi hazırlanması: PSZ stok standart çözeltinin 1 ml'si 35,0 mg plasebo tartılmış 50,0 ml'lik balon jojeye aktarılmıştır. 0,01 N HCL ile hacmine tamamlanmıştır. Çözünmesi sağlanarak filtreden süzülmüştür (0,026 mg/ml PSZ).

% 60 Konsantrasyonda Doğruluk Çözeltisi hazırlanması: PSZ stok standart çözeltinin 3 ml'si 35,0 mg plasebo tartılmış 50,0 ml'lik balon jojeye aktarılmıştır. 0,01 N HCL ile tamamlanmıştır. Çözünmesi sağlanarak filtreden süzülmüştür (0,078 mg/ml PSZ).

% 80 Konsantrasyonda Doğruluk Çözeltisi hazırlanması: PSZ stok standart çözeltinin 4 ml'si 35,0 mg plasebo tartılmış 50,0 ml'lik balon jojeye aktarlmıştır. 0,01 N HCL ile hacmine tamamlanmıştır. Çözünmesi sağlanarak filtreden süzülmüştür (0,104 mg/ml PSZ).

% 100 Konsantrasyonda Doğruluk Çözeltisi hazırlanması: PSZ stok standart çözeltinin 5 ml'si 35,0 mg plasebo tartılmış 50,0 ml'lik balon jojeye aktarılmıştır. 0,01 N HCL ile hacmine tamamlanmıştır. Çözünmesi sağlanarak filtreden süzülmüştür (0,13 mg/ml PSZ).

% 120 Konsantrasyonda Doğruluk Çözeltisi hazırlanması: PSZ stok standart çözeltinin 6 ml'si 35,0 mg plasebo tartılmış 50,0 ml'lik balon jojeye aktarılmıştır. 0,01 N HCL ile hacmine tamamlanmıştır. Çözünmesi sağlanarak filtreden süzülmüştür (0,156 mg/ml PSZ). Her bir geri kazanım % 95,0-% 105,0 arasında olmalıdır.

Tekrarlanabilirlik (Repeatability)

PSZ için analitik yöntemin tekrarlanabilirliğinde, PSZ 100 mg numunesi kullanarak, metotta belirtildiği gibi, kısa zaman aralığında bağımsız olarak hazırlanan 6 farklı numunenin birer kez kromatogramları ölçülmüştür. Analiz sonuçlarının ortalaması, standart sapması, bağıl standart sapması ve güven aralığı hesaplanmıştır. Ardışık çalışılan numunelerden elde edilen sonuçların bağıl standart sapması % 10,0'dan fazla olmamalıdır. % 95 güven aralığı hesaplanmaktadır.

Sağlamlık (Robustness)

Metotta tanımlandığı gibi % 100 konsantrasyonda standart çözeltisi ve numune çözeltisi hazırlanmıştır. Dayanıklılık için aşağıdaki metot değişiklikleri incelenmiştir. Sistem uygunluk parametreleri limit içinde olmalıdır.

HPLC analizi için aşağıdaki parametreler kontrol edilmiştir:

1. Alıkonma zamanı,
2. Kuyruklanma Faktörü,
3. Teorik plaka sayısı
4. Mobil faz akış hızının etkisi
5. Kolon fırın sıcaklığının etkisi
6. Kolon lot no değişikliğinin etkisi
7. Mobil faz akış hızının etkisi
8. Kolon fırın sıcaklığının etkisi
9. Kolon lot no değişikliğinin etkisi

Mobil fazın akış hızı değişimi: Mobil fazın akış hızı 0,9 ml/dk ve 1,1 ml/dk.'ya ayarlanmıştır. Hazırlanan numune ve standart çözeltisi sisteme enjekte edilmiştir.

Kolon fırın sıcaklığının değişimi etkisi: Kolon fırın sıcaklığı 23 °C ve 27 °C'ye ayarlanmıştır. Hazırlanan numune ve standart çözeltisi sisteme enjekte edilmiştir.

Kolon lot no değişimi: Ayna marka kolonun farklı lot numarası denenmiştir. Hazırlanan numune ve standart çözeltisi sisteme enjekte edilmiştir.

Çözelti Stabilitesi: % 100 konsantrasyonda standart çözeltisi ve % 100 konsantrasyonda numune çözeltisi hazırlanmıştır. Başlangıç alanı % 100 kabul edilmiş ve % alan değişimleri hesaplanmıştır. Standart ve numuneler 25 °C'de 48 saat süresince analize alınmıştır. Standart numuneler için başlangıç alanlarına göre değişim % 2,0'den fazla olmamalıdır. Standart alanındaki değişim başlangıç alanına göre % 2,0'den fazla olmamalıdır.

Sistem Uygunluk (System Suitability)

Standart çözeltisinden ardışık altı okuma yapılmıştır. Standart alanlarının RSD değeri % 2,0'den büyük olmamalıdır.

3.2.3 Katı Dispersiyonların Fiziksel Stabilite Testleri

PSZ-Eudragit EPO (1:7) extrudatları stabilite numuneleri olarak 10 ml'lik cam vialler içerisinde, kapakları açık olarak doymuş bir sodyum klorür çözeltisi içeren bir desikatörde 40 °C/% 75 bağıl nemde 6 ay süre ile muhafaza edilmişir. Sonrasında amorf yapının korunup korunmadığını tespit etmek için XRD analizleri Çizelge 3. 3'te belirtilen parametreler ile tekrarlanarak ilk sonuçlarla mukayese edilmiştir. DSC analizi ile de başlangıç ve 6. Ay sonu stabilite numuneleri ile erime noktası değişikliği olup olmadığı test edilmiştir. In vitro çözünme hızı analizi ile 10. Dakikada, 15. dakikada ve 20. Dakikada PSZ çözünürlüğü çalışması 6. ay sonu stabilite numunesi için yapılmıştır.

BÖLÜM 4

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, antifungal etken madde olarak kullanılan PSZ'nin, çözünürlüğünü iyileştirerek dolaylı yoldan oral biyoyararlanımını arttırmak için çeşitli hidrofilik polimerlerle HME prosesi ile işlenmesi sonucu çeşitli katı dispersiyonlar üretilmiştir. Hazırlanan bu formülasyonlar çeşitli yöntemlerle karakterize edilmiş ve *in-vitro* olarak ilaç salımı değerlendirilmiştir. Aşağıdaki bölümlerde, üretilen etken madde-polimer katı dispersiyonlarının yapısal ve termal karakterizasyon sonuçları ile birlikte çözünme hızı ve stabilitelerine ait sonuçlar ele alınmıştır.

4.1 Katı Dispersiyonlara Ait Yapısal, Termal, *İn Vitro* ve Stabilite Sonuçları

4.1.1 Ekstrudatların Dijital Görüntüsü

Ekstrudatların dijital görüntüsü, örneklerde HME prosesi sonrasındaki opaklık ve şeffaflığın görüntülemek için çekilmiştir. Çizelge 4.1'de, çeşitli ekstrudatların sürekli bir sistemle soğutma ünitesinde soğutulmuş ve pelletizer ünitesinde pellet haline getirilmeden önceki dijital görüntüleri verilmiştir. Çizelge 4.1'de de görüldüğü gibi, dijital görüntüler değerlendirildiğinde Eudragit EPO polimerinin 1:5, 1:7, 1:10 oranları ve Soluplus polimerinin 1:7, 1:10 oranları oldukça şeffaf bir görünüm göstermektedir. Povidon K 17 ve PVA polimerleri elde edilen ekstrudatlarda ise tamamen şeffaf bir görünüm elde edilmediği yapıda opaklığın var olduğu görülmektedir. Ekstrudatların opak olması etken maddenin polimer ile işlenmesi sonrası amorf yapıya dönüşmediğini gösterirken, şeffaf görünümde ekstrudat şeritlerinin elde edilmesi, ekstrudatların kristal yapıdan amorf yapıya dönüştüğünün kanıtıdır [8], [106]. Sonuç olarak, Eudragit EPO ve Soluplus polimerleri PSZ ile HME prosesi ile işlendiğinde PSZ'nin kristal yapısını amorflaştırırken, PVA ve Povidon K 17 aynı etkiyi göstermemiştir. Benzer sonuçlar, Povidon k17 ve Soluplus kullanılarak yapılan önceki çalışmalarda da raporlanmıştır [107].

Çizelge 4. 1 Polimer ve polimer oranlarına göre ekstrudatların görünüşü

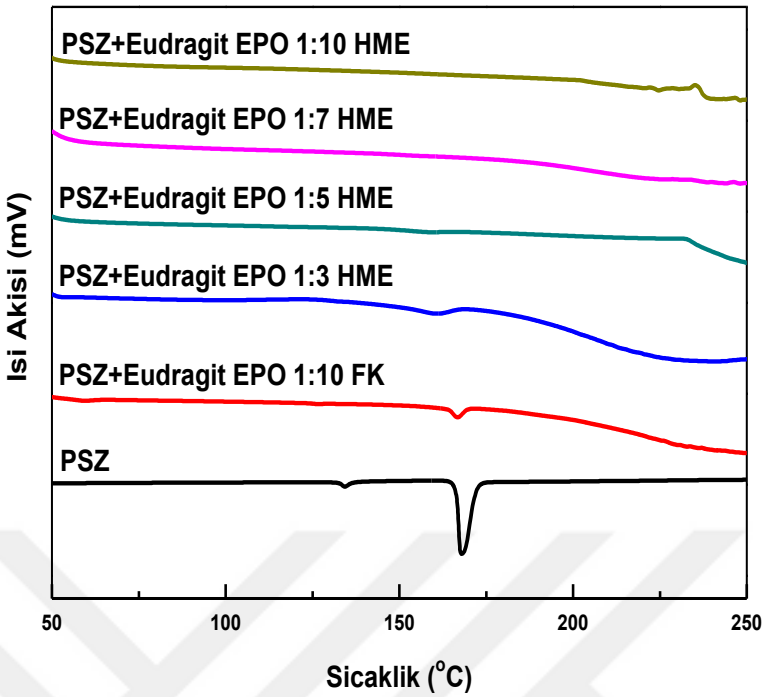
Etken Madde	**Polimer**	**Etken madde/Polimer Oranı**	**Görsel değerlendirme**	
PSZ	Eudragit EPO	1:3		Şeffaf (Opaklık içeriyor)
PSZ	Eudragit EPO	1:5		Şeffaf
PSZ	Eudragit EPO	1:7		Oldukça Şeffaf
PSZ	Eudragit EPO	1:10		Oldukça şeffaf
PSZ	Soluplus	1:3		Şeffaf (Opaklık içeriyor)
PSZ	Soluplus	1:7		Oldukça şeffaf
PSZ	Soluplus	1:10		Oldukça şeffaf
PSZ	PVA	1:3		Opak
PSZ	PVA	1:7		Çoğunlukla opak, şeffaflık içeriyor
PSZ	PVP	1:3		Çoğunlukla opak, şeffaflık içeriyor
PSZ	PVP	1:7		Şeffaf (Opaklık içeriyor)

4.1.2 Difarensiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analiz Sonuçları

DSC analizi, üretilmiş katı dispersiyonlarda erime noktası ve amorf yapı tayini için yapılmıştır. Şekil 4. 1, 4. 2, 4. 3, 4. 4'te saf PSZ, PSZ ve polimerlerin fiziksel karışımı ve katı dispersiyonlarına ait DSC termogramları verilmiştir.

Şekil 4. 1'de saf PSZ ve PSZ-Eudragit EPO değişen oranlarda (1:3, 1:5, 1:7, 1:10) katı dispersiyon ve fiziksel karışımına (1:10) ait DSC termogramları verilmiştir. PSZ'nin erime noktası 167,86 °C olarak saptanmıştır, bu değer literatürde verilen 162-168 °C değerleri ile uyumlu olmakla birlikte, 167,86°C'deki endotermik keskin pik aynı zamanda PSZ'nin kristal yapılı olduğunu göstermektedir [5].

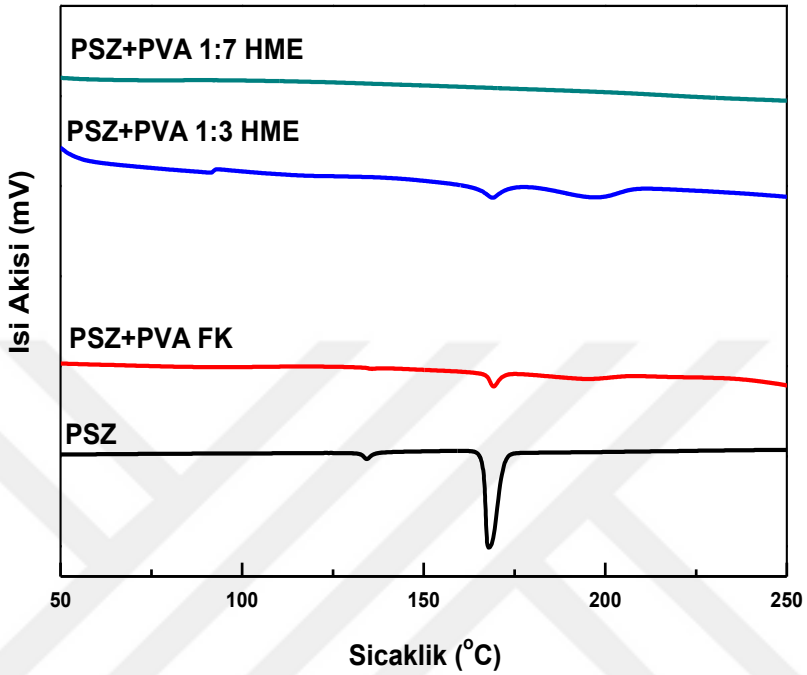
Şekil 4. 1'deki PSZ + Eudragit EPO fiziksel karışımına bakıldığında, polimer oranının yüksek olmasına rağmen, PSZ'ye ait endotermik pikin halen var olduğu gözlenmektedir. Yani, PSZ Eudragit EPO ile fiziksel karışım durumunda iken halen kristal yapısını korumaktadır [12]. Ayrıca Şekil 4. 1'de PSZ-Eudragit EPO katı dispersiyonlarının DSC termogramları, PSZ-Eudragit EPO fiziksel karışım ve saf PSZ ile karşılaştırıldığında farklı termal davranış gösterdiği saptanmıştır. Şekil 4. 1'e göre, farklı oranlarda üretilmiş PSZ-Eudragit EPO katı dispersiyonlarından 1:5, 1:7, 1:10 oranlarında hazırlananlar, PSZ ve PSZ-Eudragit EPO fiziksel karışımının sahip olduğu keskin endotermik pike sahip değillerdir. Dolayısıyla, bu oranlar için HME prosesi ve kullanılan Eudragit EPO, PSZ'nin kristal yapısını amorflaştırmıştır. Ayrıca, katı dispersiyondaki PSZ-Eudragit EPO (1:3-1:10) oranı arttıkça, DSC termogramlarınnın verilen sıcaklık değerleri arasında belirgin farklılığı gözlenmemiştir. Ancak, sadece DSC termogramları değerlendirildiğinde PSZ-Eudragit EPO oranının 1:3'ten fazla olduğu katı dispersiyonlarda (1:5, 1:7, 1:10) istenilen amorf yapının sağlandığı sonucuna varılmaktadır.



Şekil 4. 1 Saf PSZ, PSZ-Eudragit EPO fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu

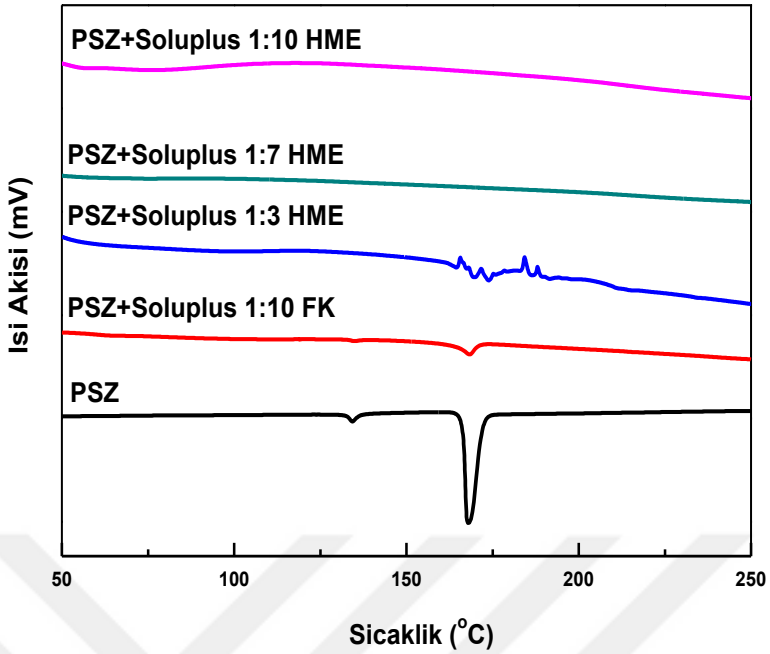
Şekil 4. 2'deki PSZ + PVA fiziksel karışımına bakıldığında, polimer oranının yüksek olmasına rağmen, PSZ'ye ait endotermik pikin halen var olduğu gözlenmektedir. PSZ-PVA ile fiziksel karışım halinde iken halen kristal yapısını korumaktadır. Ayrıca Şekil 4. 2'de PSZ-PVA katı dispersiyonlarının DSC termogramları, PSZ-PVA fiziksel karışım ve saf PSZ ile karşılaştırıldığında farklı termal davranış gösterdiği saptanmıştır. Şekil 4. 2'e göre, farklı oranlarda üretilmiş (1:3 ve 1:7) PSZ-PVA katı dispersiyonlarından, 1:7 oranında hazırlanan PSZ-PVA katı dispersiyonu PSZ ve PVA-PSZ fiziksel karışımının sahip olduğu keskin endotermik pike sahip değildir. Dolayısıyla, bu oranda HME prosesi ve kullanılan PVA, PSZ'nin kristal yapısını amorflaştırmıştır. Ayrıca, katı dispersiyondaki PSZ-PVA (1:3-1:7) oranı arttıkça, DSC termogramlarınnın verilen sıcaklık değerleri arasında belirgin farklılığı gözlenmiştir; PSZ-PVA 1:3 oranlarında pik görülmesi içerikteki PSZ'nin kristallik içerdiğini göstermektedir. PSZ-PVA 1:7 oranında ise herhangi bir pik görülmemesi DSC endotermik termogramlarının yok olması PSZ'nin amorf yapıya döndüğünün göstergesidir. PSZ-PVA 1:3 oranlarında DSC'de pik görülmesi farklı polimerlerin karşılaştırılmasının PSZ-polimer 1:7 oranlarında daha anlamlı olacağı sonucuna

varılmıştır. Ayrıca ileriki analizlerde gösterildiği üzere 1:5 polimer oranlarında ilaç çözünmesinde anlamlı bir artış olmadığından karşılaştırma için 1:7 oranının seçilmesi kararına varılmıştır.



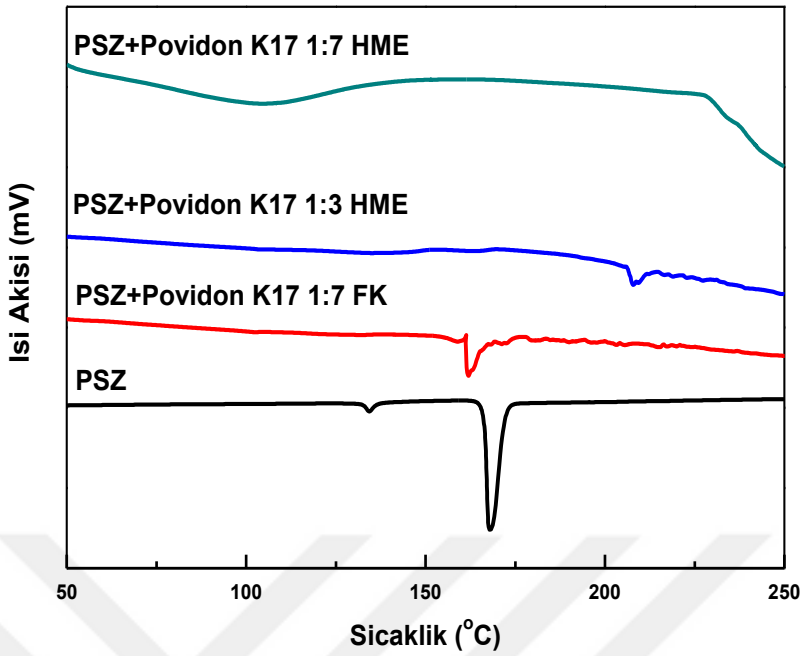
Şekil 4. 2 Saf PSZ, PSZ-PVA fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu

Şekil 4. 3'te, PSZ-Soluplus fiziksel karışımında ve PSZ-Soluplus 1:3 oranlarındaki katı dispersiyonlarda pik görülmesi PSZ'nin kristallik içerdeğini göstermektedir. PSZ-Soluplus 1:7 ve 1:10 oranlarındaki katı dispersiyonlarda ise herhangi bir pik görülmemesi, DSC endotermik termogramlarının yok olması PSZ'nin bu oranlarda polimer ile proses edildiğinde tamamen amorf yapıya dönüştüğünü göstermiştir.



Şekil 4. 3 Saf PSZ, PSZ-Soluplus fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu

Şekil 4. 4'teki PSZ-PVP K17 fiziksel karışımına bakıldığında, polimer oranının yüksek olmasına rağmen, PSZ'ye ait endotermik pikin halen var olduğu gözlenmektedir. PSZ-PVP K17 ile fiziksel karışım halinde iken halen kristal yapısını korumaktadır. Aynı zamanda PSZ-PVP K17 1:3 polimer oranındaki katı dispersiyon numunesine ait DSC termogramında pikin kayması erime noktasının en az 20°C yükselmiş olduğunu göstermektedir. PSZ-PVP K 17 1:7 oranında ise herhangi bir pik görülmemesi DSC endotermik termogramlarının yok olması PSZ'nin tamamen amorf yapıya döndüğünün göstergesidir.



Şekil 4. 4 Saf PSZ, PSZ-PVP K17 fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu

Yapılan analizlerde PSZ kristal endotermlerinin yokluğu, kullanılan polimerlerin varlığından veya amorf bir durumda bulunduğundan dolayıdır. Böylece DSC sonuçlarına göre tüm polimerler için 1:7 oranında etken madde – polimer kullanımı ile PSZ'nin HME prosesi sırasında amorf formuna dönüştürüldüğü sonucuna varılmıştır.

4.1.3 XRD Analizi Sonuçları

XRD analizi, farklı oranlardaki polimerlerin PSZ'ye ait fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait PSZ katı dispersiyonlarının kristallik-amorfluk tayini için yapılmıştır. XRD eğrileri, PSZ etken maddesinin farklı polimerler ile fiziksel karışımlarının ve katı dispersiyonlarının kristalinitesini belirlemek, polimorfik değişim olup olmadığı göstermek amacıyla karşılaştırılmıştır.

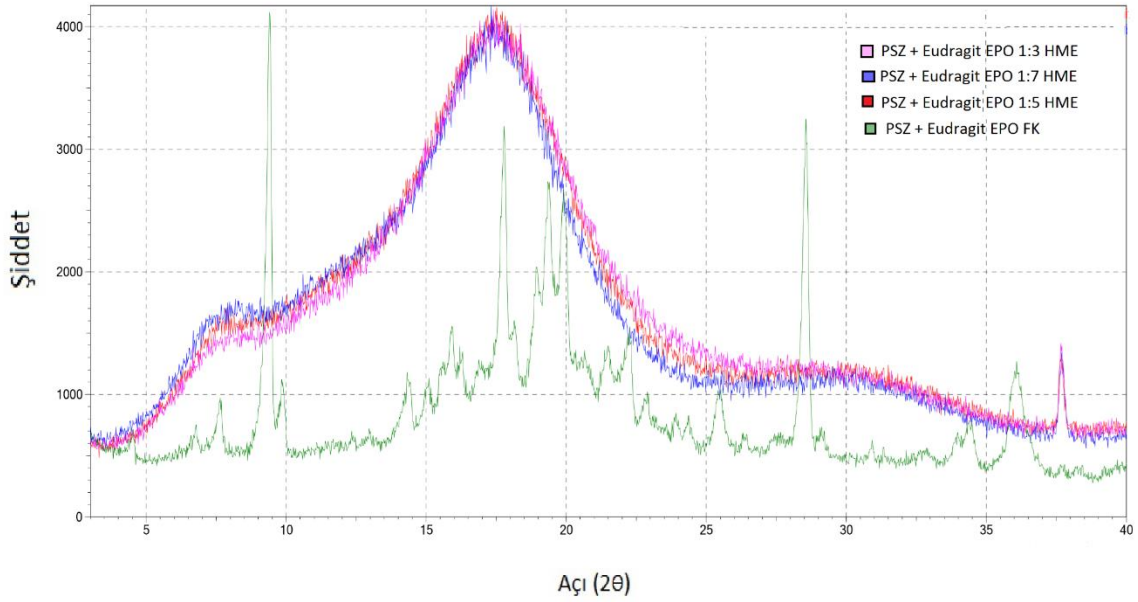
Şekil 4. 5, Şekil 4. 6, Şekil 4. 7 ve Şekil 4. 8'de PSZ'nin karakteristik pik yoğunlukları 4300-4500 ve 3000-3200 şiddetlerinde; 8-10, 13-16, 18-19, 21-23, 25-27, 30-35 Ɵ bölgelerinde görülmüştür. Fiziksel karışım numunesinde (1:7 oranı) görülen bu pikler, yaklaşık 2 g numune X-ışını ile temas ettiğinde, PSZ'nin karakteristik kristal yapısından ötürü ortaya çıkmaktadır. HME sonrası Eudragit EPO ile proses edilen katı dispersiyon numunelerinde bu pikler kaybolarak, katı dispersiyonlarda farklı polimer oranlarına bakılmaksızın Şekil 4. 5'te ~4000 şiddetinde gözlenmiştir. Bu durum, HME işlemi sırasında kristal PSZ'nin amorf forma tamamen dönüştürüldüğünü göstermiştir. Difraktogramlarda gözlenen az yoğunluklu tepe noktaları ise polimer kaynaklıdır.

PSZ'nin XRD'si, belirli % kristallik derecesine sahip kristal yapıdaki ilacı belirten keskin çoklu piklerden oluşur. PSZ'nin XRD'sinde pik yoğunlukları 10, 13, 13, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25,26, 27, 31, 32 ve 35 Ɵ bölgelerinde görülmektedir [12]. Şekil 4. 5, Şekil 4. 6, Şekil 4. 7, ve Şekil 4. 8'de fiziksel karışım olarak (tüm polimerler için 1:7 oranında) verilmiş sonuçlar bu literatür verisini desteklemektedir.

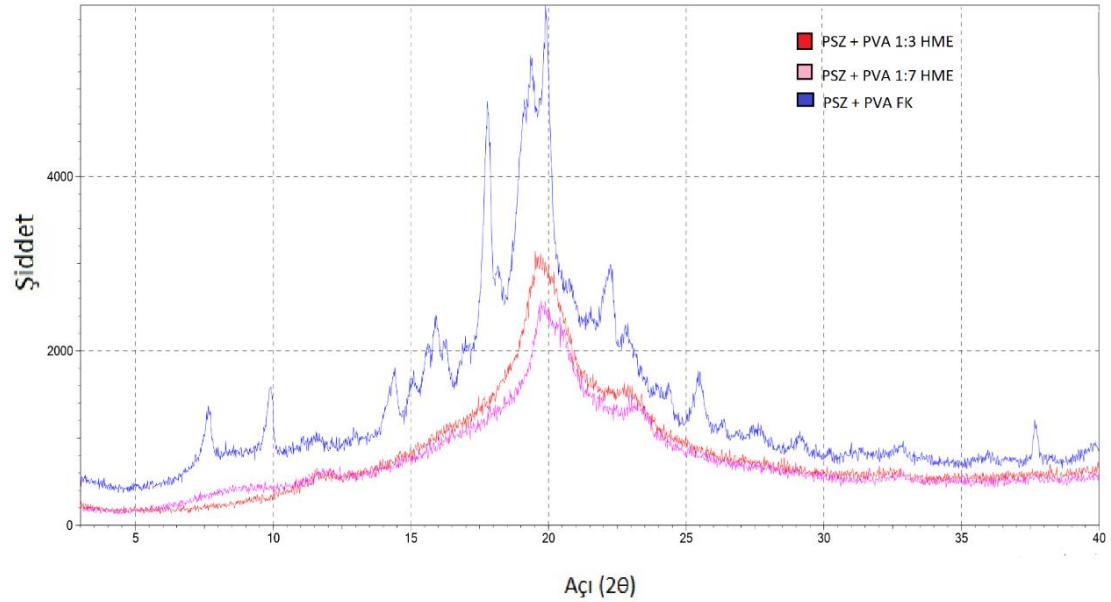
Şekil 4. 6'da PSZ-PVA 1:7 oranı fiziksel karışım numunesinde 8-10, 14-16, 19-20, 22-23, 26 Ɵ bölgelerinde 2100, 4200-4500 şiddetlerinde görülen bu pikler, yaklaşık 2 g numune X-ışını ile temas ettiğinde, kristal endotermik pikten ve PSZ'nin karakteristik yoğunluklarından dolayı ortaya çıkmaktadır. HME sonrası PVA ile proses edilen katı dispersiyon numunelerinde bu pikler kaybolarak, katı dispersiyonlarda farklı polimer oranlarına bakılmaksızın Şekil 4. 6'da ~3000 şiddetinde gözlenmiştir. XRD cihazının hassasiyeti doğrultusunda katı dispersiyon numunelerinde az da olsa kristalliğin varlığı görülmüştür. Bu, HME işlemi sırasında kristal PSZ'nin amorf forma kısmen dönüştürüldüğünü göstermiştir. Difraktogramlarda gözlenen küçük ve az yoğunluklu karakteristik tepe noktaları polimer ve kristal yapı kaynaklıdır.

Şekil 4. 7'de PSZ fiziksel karışımının karakteristik pik yoğunlukları 4100-4300, 3000 ve 2000-2200 şiddetlerinde; 10, 16, 18, 20, 23, 26 Θ bölgelerinde görülmüştür. Fiziksel karışım numunesinde (1:7 oranı) görülen bu pikler, yaklaşık 2 g numune X-ışını ile temas ettiğinde, kristal endotermik pikten ve PSZ'nin karakteristik yoğunluklarından dolayı ortaya çıkmaktadır. HME sonrası Soluplus ile proses edilen katı dispersiyon numunelerinde bu pikler kaybolarak, katı dispersiyonlarda farklı polimer oranlarına göre 2600-3000 şiddetlerinde gözlenmiştir. Polimer oranları şiddette etkilidir. Bu sonuç, HME işlemi sırasında kristal PSZ'nin amorf forma tamamen dönüştürüldüğünü göstermiştir. Difraktogramlarda gözlenen az yoğunluklu tepe noktaları polimer kaynaklıdır.

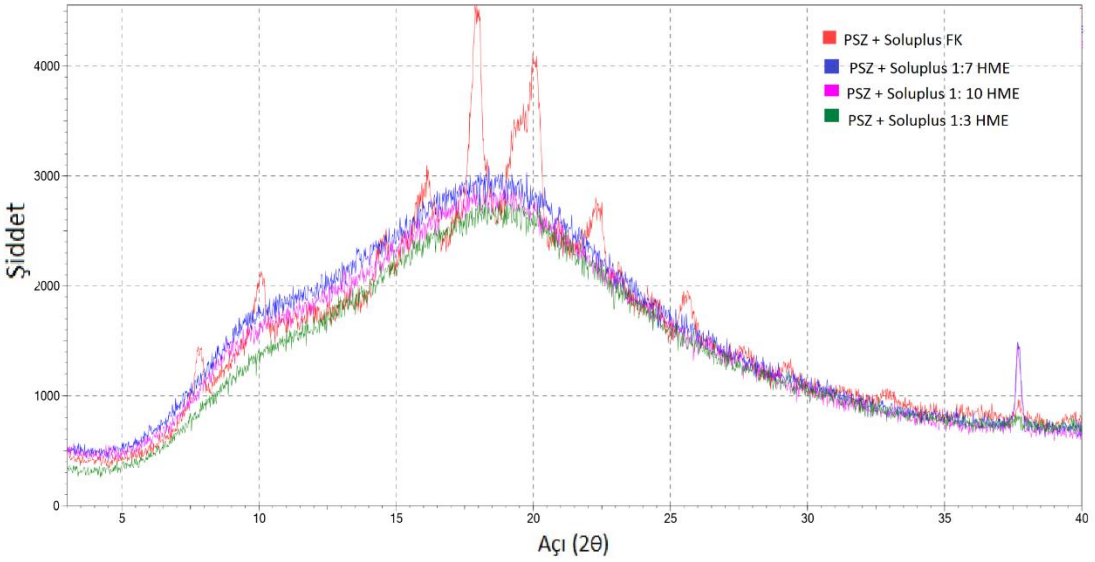
Şekil 4. 8'de PSZ-PVP K17 1:7 oranı fiziksel karışım numunesinde 8-10, 14, 15, 17, 20, 23, 26 Θ bölgelerinde 1500, 2100, 3000, 4200-4500 şiddetlerinde görülen bu pikler, yaklaşık 2 g X-ışını ile temas ettiğinde, kristal endotermik pikten ve PSZ'nin karakteristik yoğunluklarından dolayı ortaya çıkmaktadır. HME sonrası PVP K17 ile proses edilen katı dispersiyon numunelerinde bu pikler kaybolarak, katı dispersiyonlarda farklı polimer oranlarında 2700 ve 3000 şiddetlerinde gözlenmiştir. XRD cihazının hassasiyeti doğrultusunda katı dispersiyon numunelerinde az da olsa kristalliğin varlığı görülmüştür. Bu, HME işlemi sırasında kristal PSZ'nin amorf forma kısmen dönüştürüldüğünü göstermiştir. Difraktogramlarda gözlenen küçük ve az yoğunluklu karakteristik tepe noktaları polimer ve kristal yapı kaynaklıdır.



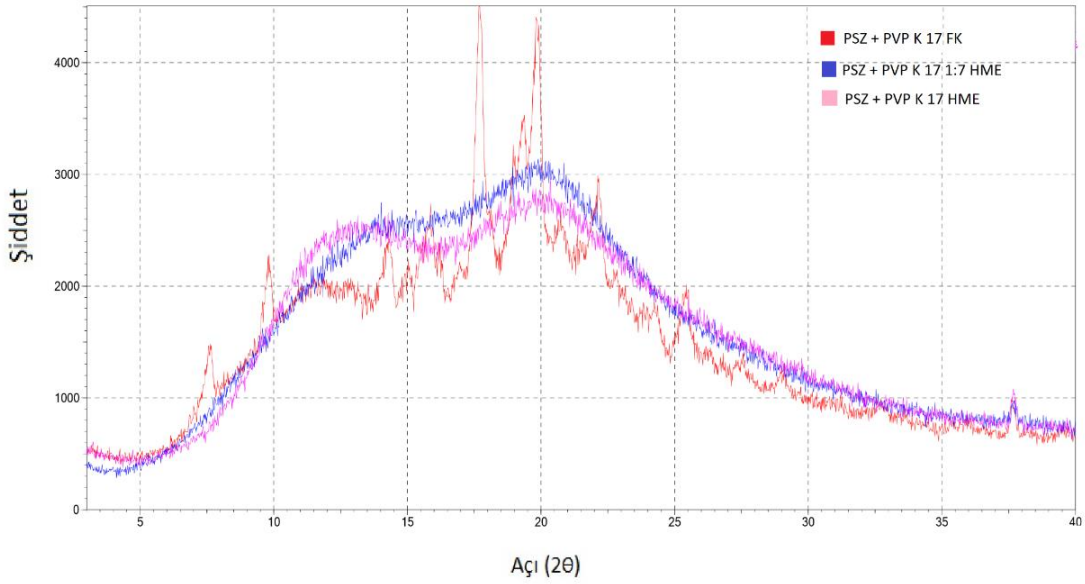
Şekil 4. 5 PSZ-Eudragit EPO fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı X-ışını kırınımı



Şekil 4. 6 PSZ-Eudragit PVA fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı X-ışını kırınımı



Şekil 4. 7 PSZ-Soluplus fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı X-ışını kırınımı



Şekil 4. 8 PSZ-PVP K17 fiziksel karışım ve katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı X-ışını kırınımı

Difraktogramlar, PSZ'nin HME sonrası PVA ve PVP K17 ile elde edilen katı dispersiyonları hariç tüm katı dispersiyon numunelerinde tamamen amorf durumda olduğunu göstermektedir. Karşılaştırılan Eudragit EPO, Soluplus polimerleri ile elde edilen HME sonrası katı dispersiyon numunelerinin farklı polimer oranlarında XRD spektralarının keskin kristal piklerden yoksun, geniş amorf kamburlara (hump) sahip olduğunu göstermiştir [79], [108].

Yalnızca XRD sonuçlarına bakılarak PSZ'nin amorf dönüşümünü prosese giren polimer oranlarının etkilemediği sonucuna varılmıştır. XRD sonuçları, DSC termogramlarının sonuçları ile uyumludur. Sadece PVA ve PVP K17 polimerlerinde kısmen bir farklılık bulunmaktadır. DSC'de 1:3 polimer oranlarında hali hazırda keskin olmayan pik gözlenmesi polimerlerin de amorf yapıda olup, karışımda polimerin oranının PSZ'ye oranla yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

4.1.4 FTIR Analizi Sonuçları

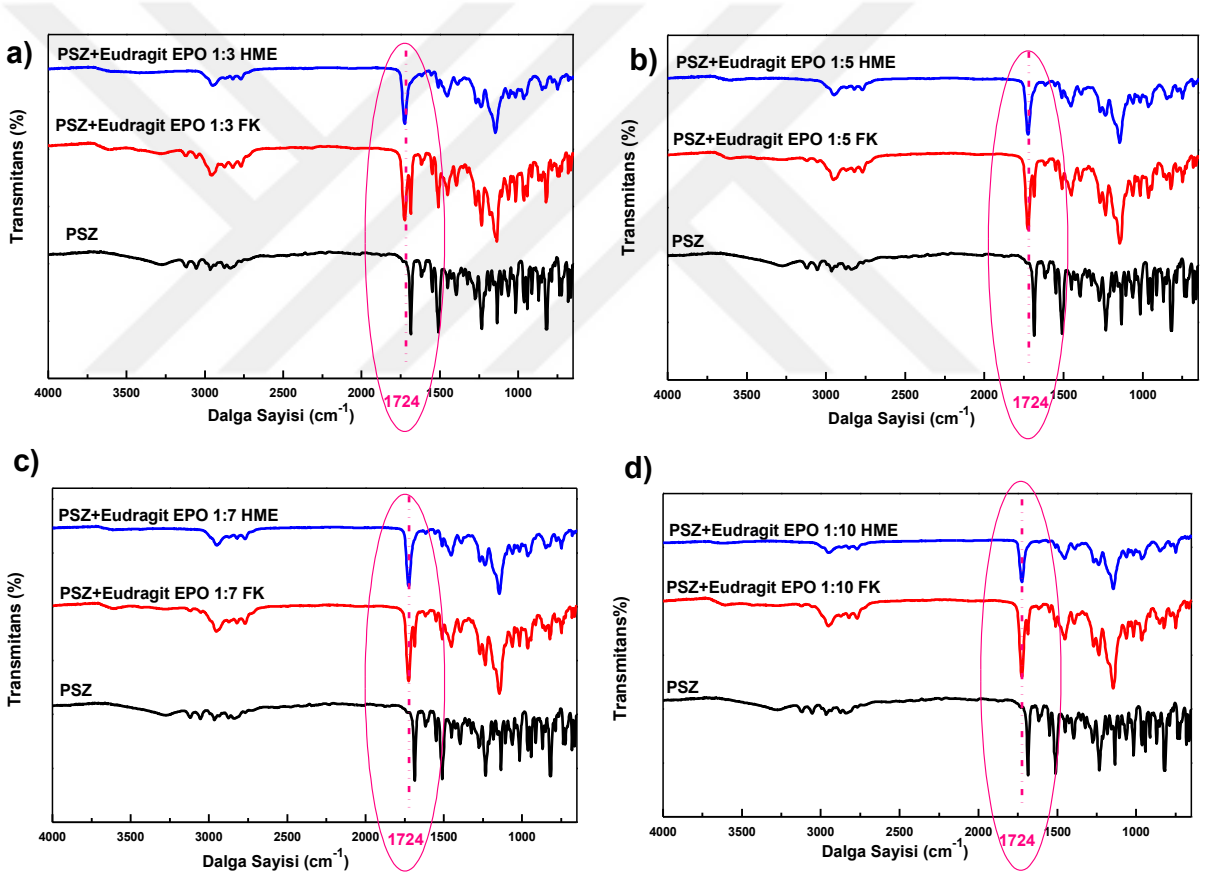
FT-IR analizi; saf PSZ etken maddesi, PSZ maddesinin farklı polimerler ile fiziksel karışımları ve farklı polimer ve polimer oranları kullanılarak elde edilen katı dispersiyonlara ait ana fonksiyonel gruplarını ifade eden absorbsiyon bantları tayin etmek ve karşılaştırmalı olarak incelenmek amacıyla yapılmıştır.

Şekil 4. 9, Şekil 4. 10, Şekil 4. 11, Şekil 4.12, saf PSZ, polimer-PSZ fiziksel karışım ve polimer-PSZ katı dispersiyonlarına ait FT-IR spektrumu gösterilmiştir.

PSZ'ye ait FTIR spektrumu, 3857 cm^{-1} ve 3274 cm^{-1}'de keskin alken germe (=C-H ve CH_2) titreşimine sahiptir. Alkan germe (-CH_3, -CH_2 ve –CH) 3041, 2956 ve 2870 cm^{-1}'de titreşim olarak gözlenmiştir ve ayrıca doymuş ketonun (C=O-NH) 1637 cm^{-1}'de gerilmesi nedeniyle 1762 cm^{-1} (C=O) gerilmesi görülmüştür [12]. İkincil ve üçüncül amin için 1555 cm^{-1} ve 1617 cm^{-1}'de seçici bir germe titreşimi de gözlenmiştir. C – O ve –C – F gibi fonksiyonel gruplar için, sırasıyla 1054 cm^{-1} ve 1008 cm^{-1}'de titreşimler görülmüştür. Spektral bölgede gözlemlenen 765–791 cm^{-1}, 600–700 cm^{-1} ve 820–980 cm^{-1} piklerin çoğu –CH deformasyonu, (=C–H ve =CH_2) da bükülme, -CH bükülmesi nedeniyledir [10]. PSZ molekülü ayrıca, 1685 cm^{-1}'de uzanan C = O olan bir hidrojen bağı alıcı grubuna ve 3281 cm^{-1}'de uzanan bir hidrojen bağ donör O - H grubuna sahiptir [109].

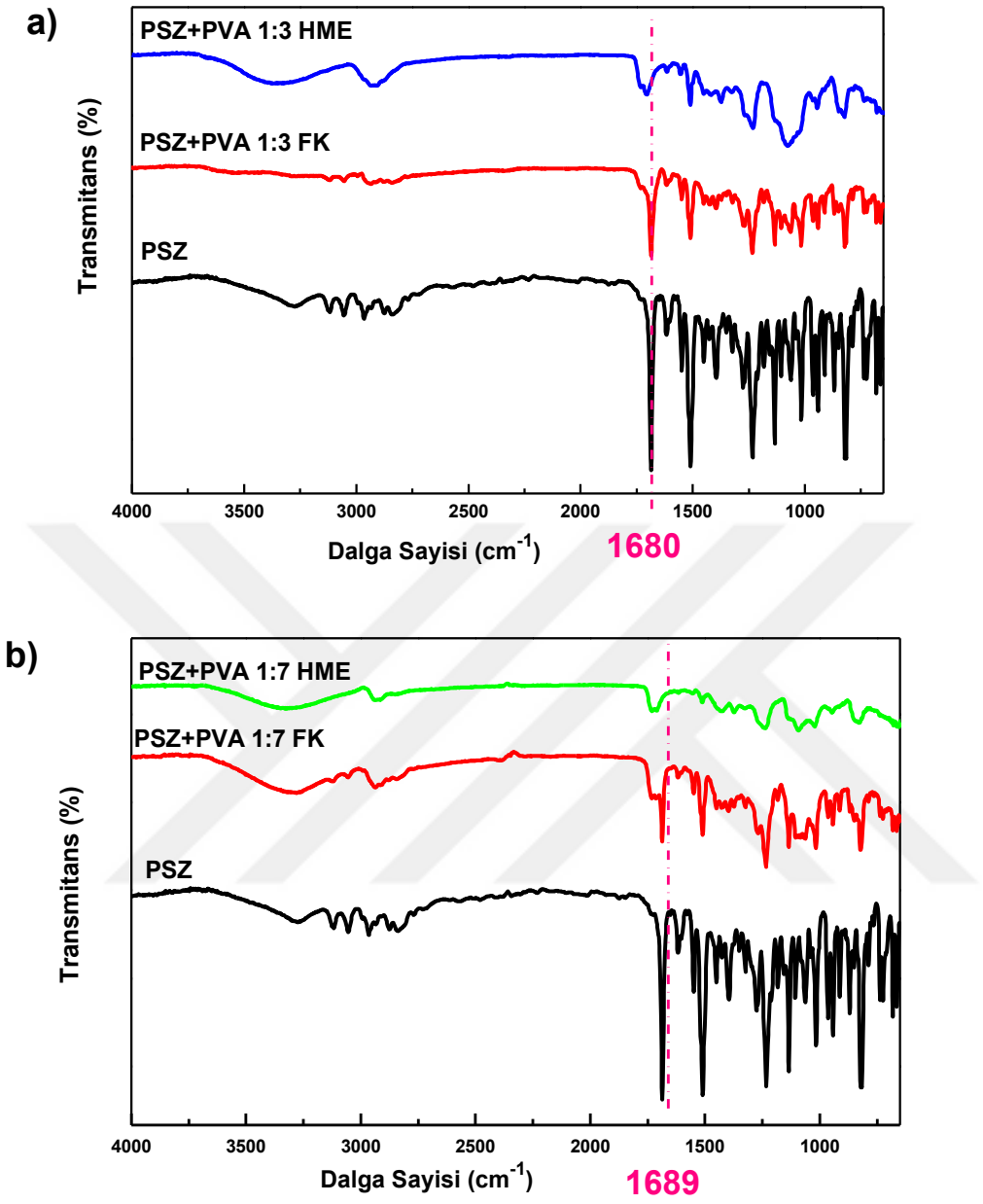
Şekil 4. 9'da (a,b,c,d) PSZ+Eudragit EPO ile hazırlanan katı dispersiyon ekstrudatları tüm Eudragit EPO oranlarında 3744cm^{-1}, 2953 cm^{-1}, 1724 cm^{-1}, 1612 cm^{-1}, 1120 cm^{-1} ve 808 cm^{-1}'de karakteristik pik göstermiştir. Bu karakteristik pikler saf PSZ etken maddesinde de bulunmaktadır. Bu da katı dispersiyon sonrası etken madde yapısının bozulmadığını göstermektedir. Şekil 4. 9a'da PSZ+Eudragit EPO oranı 1:3'e ayarlanarak fiziksel karışıma ve katı dispersiyona ait FT-IR spektrumları verilmiştir. Şekil 4. 9a'da da görüldüğü üzere,

Eudragit EPO'nun varlığı PSZ'nin 1724 cm^{-1}'deki bandını değiştirmiştir. Eudragit EPO'nun literatürdeki FT-IR spektrumu incelendiğinde 1715 cm^{-1} bandında pik görülmektedir [110]. Bu bandın saf Eudragit EPO'da varlığı sebebiyle, PSZ'nin spektrumu PSZ+Eudragit EPO'dan farklılık göstermiştir. Ayrıca HME prosesi de fiziksel karışımda gözlenen (PSZ + Eudragit EPO 1:3 FK) 1724 cm^{-1} civarındaki bandın kaybolmasına (ayrıca 1600 cm^{-1} civarında da bant yok olmuştur) neden olmuştur. Bu da HME prosesinin başarı ile gerçekleşmiş olduğunun kanıtıdır. Ayrıca Şekil 4. 9b, Şekil 4. 9c, Şekil 4. 9d incelendiğinde, artan Eudragit EPO oranının, katı dispersiyona ait FTIR spektumlarına etki etmediği gözlenmiştir; fakat fiziksel karışımlarda artan Eudragit EPO oranı nedeniyle, 1724 cm^{-1} civarındaki dalga sayısında yoğunluğun azalmasına neden olmuştur.



Şekil 4. 9 Saf PSZ, PSZ+Eudragit EPO fiziksel karışımı ve katı dispersiyonlarına ait FT-IR spektum karşılaştırılması

Şekil 4. 10'da (a,b) PSZ+PVA ile hazırlanan katı dispersiyon ekstrudatları tüm PVA oranlarında tüm polimer oranlarında 3351 cm^{-1}, 2921 cm^{-1}, 1712 cm^{-1}, 1515 cm^{-1}, 1073 cm^{-1}, 829 cm^{-1}'de karakteristik pik göstermiştir. Benzer alanda karakteristik pikler saf PSZ etken maddesinde de bulunmaktadır. Bu da katı dispersiyon sonrası etken madde yapısının bozulmadığını göstermektedir. Şekil 4. 10a'da PSZ+PVA oranı 1:3'e ayarlanarak fiziksel karışıma ve katı dispersiyona ait FT-IR spektrumları verilmiştir. Şekil 4. 10a'da da görüldüğü üzere, PVA'nın varlığı PSZ'nin 1680 cm^{-1}' deki bandını değiştirmiştir. PVA'nın literatürdeki FT-IR spektrumu incelendiğinde 1731 cm^{-1} bandında pik görülmektedir [111]. Bu bandın saf PVA'de de varlığı sebebiyle, PSZ'nin spektrumu PSZ+PVA'dan farklılık göstermiştir. Ayrıca HME prosesi de fiziksel karışımda gözlenen (PSZ + Eudragit EPO 1:3 FK) 1680 cm^{-1}'deki bandın kısalmasına neden olmuştur. Bu da HME prosesinin başarı ile gerçekleşmiş olduğunun kanıtıdır. Ayrıca Şekil 4. 11b incelendiğinde artan PVA oranının, katı dispersiyona ait FTIR spektumlarına etki etmediği gözlenmiştir; fakat fiziksel karışımlarda artan PVA oranı nedeniyle, 1689 cm^{-1} civarındaki dalga sayısında yoğunluğun azalmasına neden olmuştur.

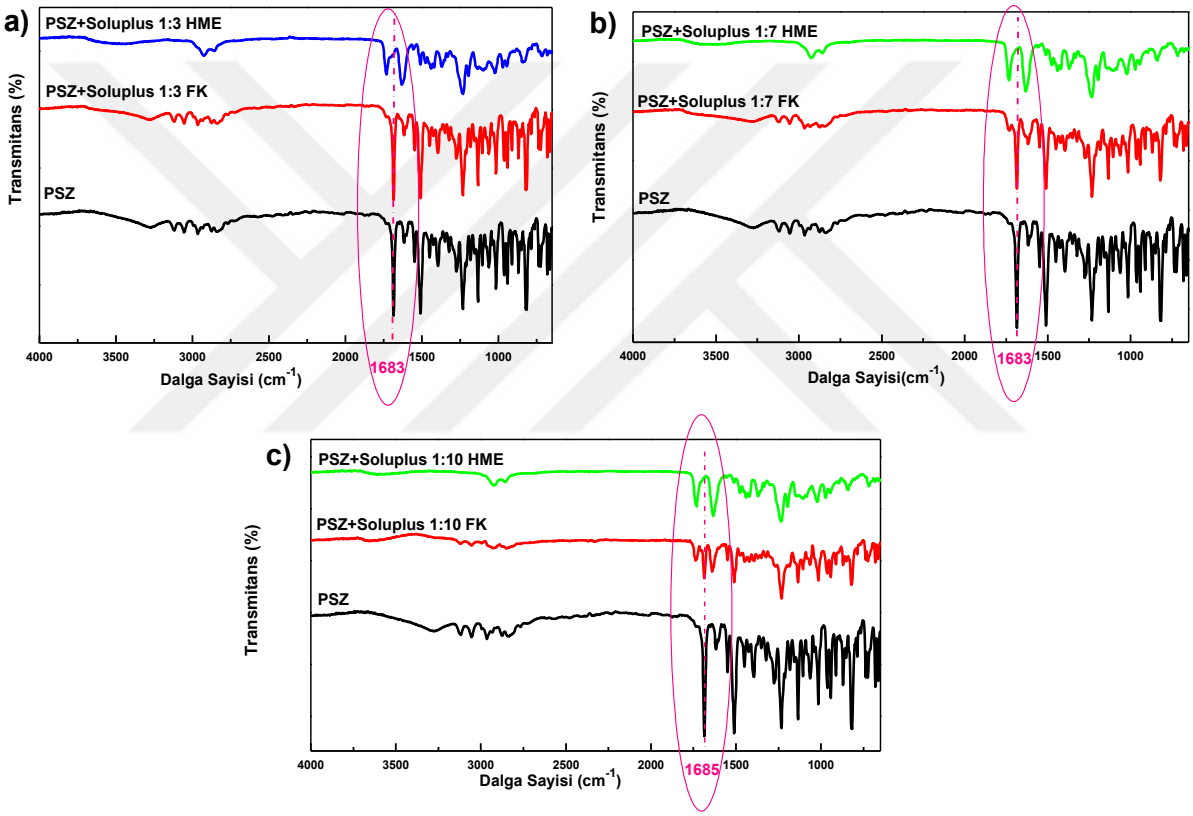


Şekil 4. 10 Saf PSZ, PSZ+PVA fiziksel karışımı ve katı dispersiyonlarına ait FT-IR spektum karşılaştırılması

Şekil 4. 11'da (a,b,c) PSZ+Soluplus ile hazırlanan katı dispersiyon ekstrudatları tüm Soluplus oranlarında hazırlanan katı dispersiyonlar 2930 cm^{-1}, 1685 cm^{-1}, 1624 cm^{-1}, 1519 cm^{-1}, 1226 cm^{-1}, 819 cm^{-1}'de karakteristik pik göstermiştir.

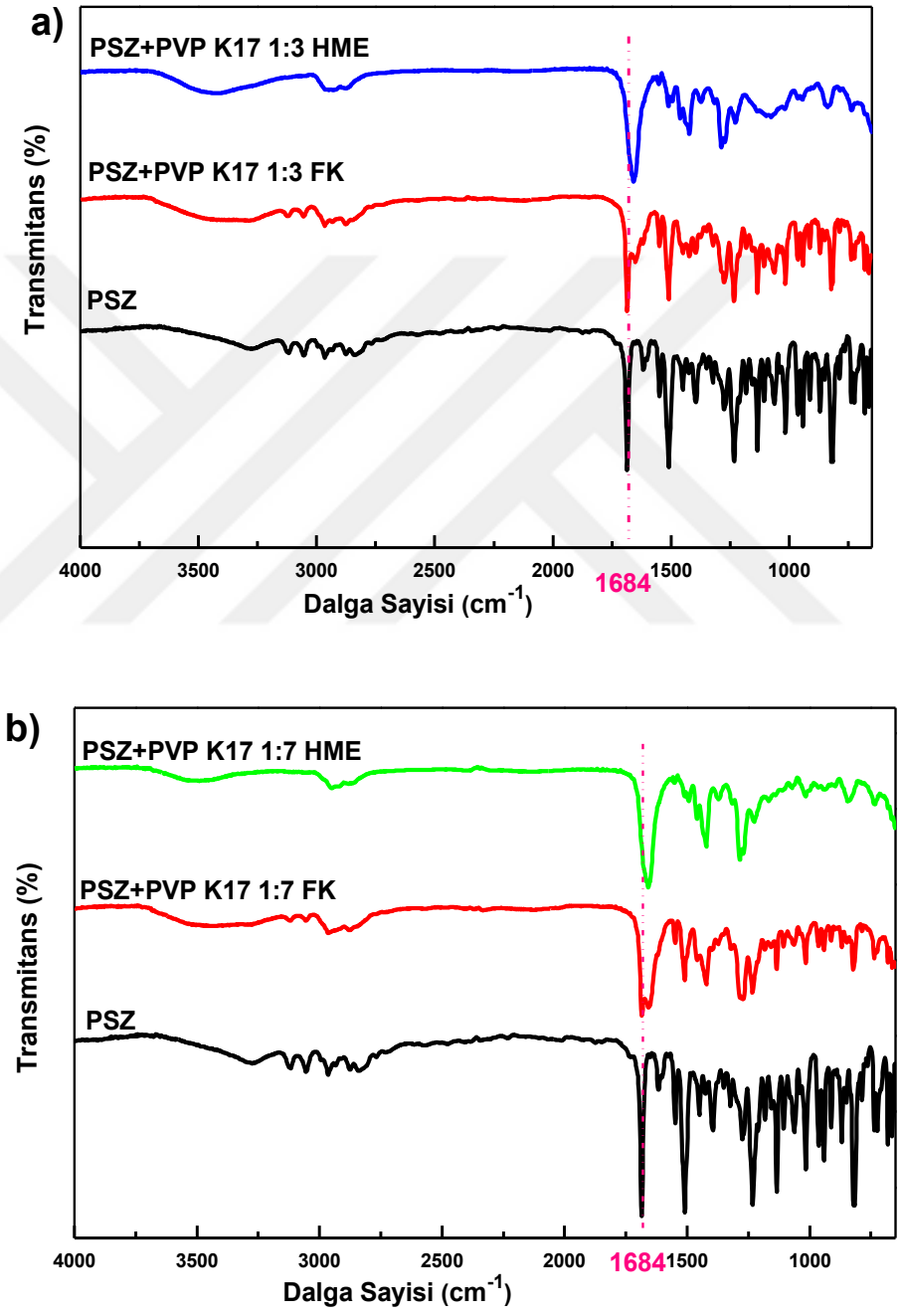
Şekil 4. 11a'da katı dispersiyon numunesinde görüldüğü üzere 1683 cm^{-1} bandında yoğunluk azalması ve 1600 cm^{-1} bölgesinde pik kaybolması vardır. Literatüre bakıldığında saf Soluplus taşıyıcı polimerinin 1700 cm^{-1} ve 1600 cm^{-1} bölgelerinde pik gösterdiği

görülmektedir [112]. Bu bandın saf Soluplus'da varlığı sebebiyle, PSZ'nin spektrumu PSZ+Soluplus'tan farklılık göstermiştir. Ayrıca HME prosesi de fiziksel karışımda gözlenen (PSZ + Soluplus 1:3 FK) 1683 cm^{-1} civarındaki bandın yoğunluğunun azalmasına neden olmuştur. Bu da HME prosesinin başarı ile gerçekleşmiş olduğunun kanıtıdır. Ayrıca Şekil 4. 11b, Şekil 4. 11c incelendiğinde, artan Soluplus oranının, katı dispersiyona ait FT-IR spektumlarına etki etmediği gözlenmiştir; fakat fiziksel karışımlarda artan Soluplus oranı nedeniyle, 1683-1685 cm^{-1} civarındaki dalga sayısında yoğunluğun azalmasına neden olmuştur.



Şekil 4. 11 Saf PSZ, PSZ+soluplus fiziksel karışımı ve katı dispersiyonlarına ait FT-IR spektum karşılaştırılması

PVP K17 ile hazırlanan katı dispersiyonlar Şekil 4. 12 a,b'de 2951 cm^{-1},1684 cm^{-1}, 1509 cm^{-1}, 1260 cm^{-1}, 840 cm^{-1}'de karakteristik pik göstermiştir. Şekil 4. 12a ve Şekil 4. 12b'de 1684 cm^{-1} dalga boyunda görülen pik yoğunluğu azalması amorf katı dispersiyon dönüşümü sebebiyledir. Polimerlerin oranları pik bölgelerini etkilememiştir. Sadece pik yoğunluklarını değiştirmiştir.



Şekil 4. 12 Saf PSZ, PSZ+PVP K17 fiziksel karışımı katı dispersiyonlarına ait FT-IR spektum karşılaştırılması

Sonuç olarak; katı dispersiyonun FTIR spektrumu ilacın varlığında ve fonksiyonel özelliklerinde değişiklik olmadığını göstermektedir. HME işlemi sırasında polimer eklenmesi PSZ molekülünün germe titreşimlerini etkilememektedir. Katı dispersiyon karışımlarında polimer ve ilaç arasındaki etkileşim, saf PSZ spektrumuna kıyasla belirli yoğunluklarda hafif kayma ile moleküler dispersiyonlar oluşturmuştur [113]. PSZ ve polimerler arasındaki olası hidrojen bağı etkileşimlerine ilişkin yukarıda belirtilen titreşim modlarının, tüm katı dispersiyon numunelerinde kayda değer bir bant kayması göstermediği, alıcı ile verici gruplar arasında anlamlı hidrojen bağı etkileşimlerinin bulunmadığı açıktır [109]. Bununla birlikte, PSZ+Eudragit EPO, PSZ+PVA, PSZ+Soluplus, PSZ+PVP K17 fiziksel karışımları ve ekstrudatlarının spektrumlarının aynı olup, HME katı dispersiyonlarında ilaç-polimer etkileşimi oluşmadığı kanıtlanmıştır. Bu durumda, bileşen molekülleri arasındaki diğer etkileşim türleri rol alıyor olabilir. Hidrojen bağlayıcı olmayan polimerler, dispersiyon etkileşimlerinin (Van der Waals kuvvetleri) ve elektrostatik (polar veya indüklenmiş dipol) etkileşimlerinin, amorf katı dispersiyonların stabilite özelliklerini belirlemede daha büyük bir rol oynayabileceği kararlı katı dispersiyonlar elde etmek için kullanılmıştır [114].

4.1.5 PSZ Çözünme Hızı Sonuçları

PSZ, 0,1 N HCl (pH:1,2) ortamında çözünür olduğu için, 0.01 N HCl ortamında PSZ daha az çözünür olduğundan çözünürlüğün arttırılıp arttırılmadığı konusunda 0,01 N HCl ortamı daha belirleyicidir. Ayrıca Eudragit EPO asidik ortamda çözünmektedir, Soluplus tüm pH'larda çözünmektedir [113]. Bu nedenle dissolüsyon çalışmaları 0,01N HCl ortamında, 75 rpm'de 900 ml'de Çizelge 3. 4'teki kromatografik koşullarda yapılmış ve raporlanmıştır.

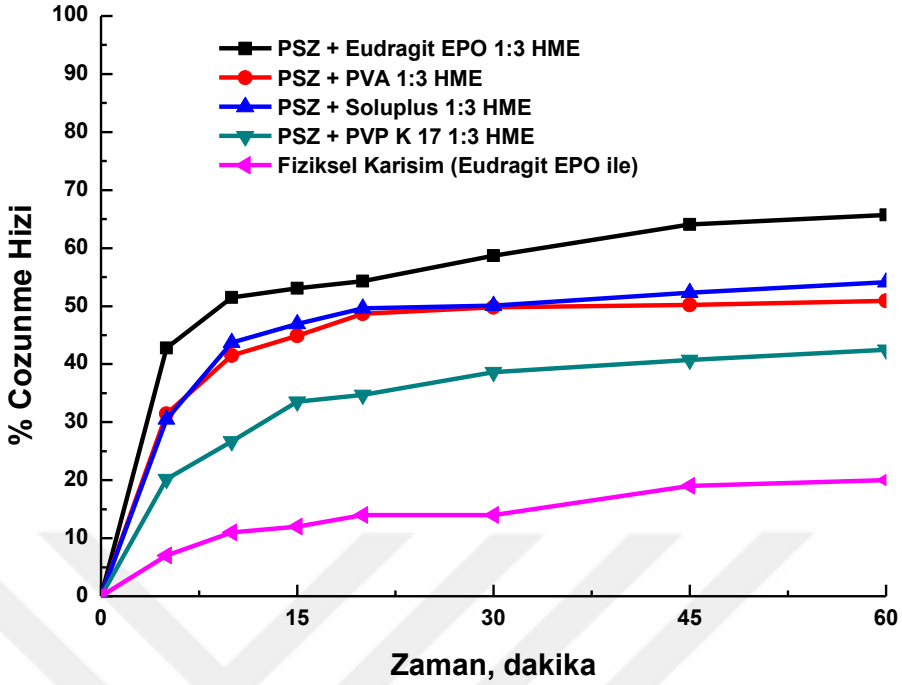
XRD sonuçlarında HME sonrası tüm katı dispersiyon numunelerinde tamamen veya kısmen amorf dönüşüm olduğu gözlemlense de, DSC sonuçlarında PSZ-polimer 1:3 oranlarında pik gözlemlenmesi %100 amorf dönüşümün olmadığını göstermektedir. XRD sonuçlarında görülen amorfluğun polimerlerin amorf yapıda olmasından kaynaklı yanıltıcı bir sonuç olmasını engellemek için, farklı polimerlerin çözünme hızı (disssolüsyon) karşılaştırması 1:3 ve 1:7 oranlarında yapılmıştır.

Fiziksel karışımların çözünme hızı farklı polimer ve polimer oranlarından etkilenmemektedir. İşlem görmemiş fiziksel karışımlar 60. dakika sonunda fazla %20 çözünme hızına ulaşmıştır.

PSZ-polimer 1:3 oranlarının çözünme hızı fiziksel karışımla karşılaştırılmış (Çizelge 4. 2, Şekil 4. 13) 60. dakikada en iyi çözünürlüğü PSZ + Eudragit EPO (%65,7) katı dispersiyonu göstermiştir. Eudragit EPO'yu sırası ile PSZ + Soluplus (%54,1), PSZ + PVA (%50,9) ve PSZ + PVP 17 (%42,5) izlemiştir. İşlem görmemiş fiziksel karışımlar ise en fazla %20 çözünme hızına ulaşmıştır. Katı dispersiyonların 1:3 oranlarında hazırlanan polimerler ile %100 çözünme hızına ulaşamaması sebebi ile çalışmaların doğruluğunu kanıtlamak için farklı polimer oranları denemeleri, en iyi çözünürlük sağlayan polimeri bulabilmek adına 1:7 oranında karşılaştırma yapılarak devam ettirilmiştir.

Çizelge 4. 2 API ve polimer 1:3 oranlarında katı dispersiyonların karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları

Dissolüsyon: Aparat-II, 75 rpm, 0,01N HCl-900 ml					
Zaman, dakika	**PSZ + Eudragit EPO**	**PSZ + PVA**	**PSZ + Soluplus**	**PSZ + PVP 17**	**Fiziksel Karışım Eudragit EPO ile (1:3)**
0	0	0	0	0	0
5	42,8	31,4	30,5	20,2	7
10	51,5	41,5	43,7	26,7	11
15	53,1	44,9	46,9	33,5	12
20	54,3	48,7	49,6	34,7	14
30	58,7	49,8	50,1	38,6	14
45	64,1	50,2	52,3	40,7	19
60	65,7	50,9	54,1	42,5	20

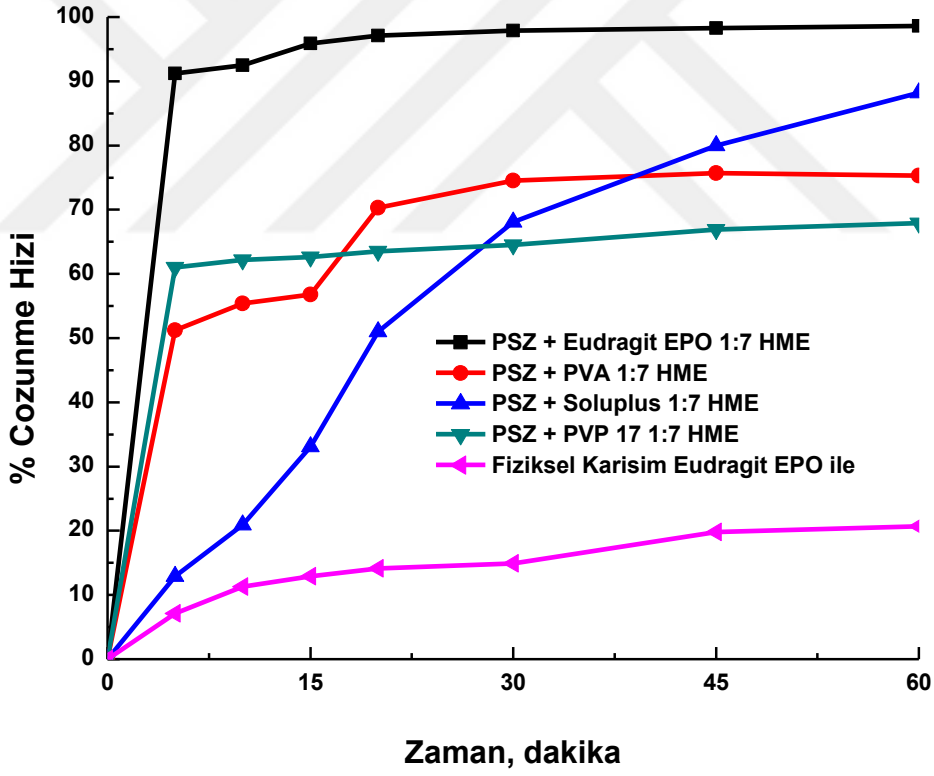


Şekil 4. 13 API ve polimer 1:3 oranlarında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Fiziksel karışımdaki farklı polimerlerin 1:7 oranı da PSZ çözünme hızını etkilememektedir. 0,01 N HCl ortamında en fazla çözünen polimer Eudragit EPO olduğundan Eudragit EPO'ya ait fiziksel karışım karşılaştırma amaçlı tercih edilmiştir. PSZ-polimer 1:7 oranlarının çözünme hızı fiziksel karışımla karşılaştırılmış (Çizelge 4. 3, Şekil 4. 14) 60. dakikada en iyi çözünürlüğü bu oranda da PSZ + Eudragit EPO (%98,6) katı dispersiyonu göstermiştir. Eudragit EPO'yu sırası ile 1:3 oranlarında olduğu gibi PSZ + Soluplus (%88,2), PSZ + PVA (%75,3) ve PSZ + PVP 17 (%67,9) göstermiştir. Fiziksel karışım için polimer oranının çözünme hızına etkisinin olmadığı anlaşılmıştır.

Çizelge 4. 3 API ve polimer 1:7 oranlarında katı dispersiyonların karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları

Dissolüsyon: Aparat-II, 75 rpm, 0,01N HCl-900 ml					
Zaman, dakika	**PSZ + Eudragit EPO**	**PSZ + PVA**	**PSZ + Soluplus**	**PSZ + PVP 17**	**Fiziksel Karışım PSZ-Eudragit EPO (1:7)**
0	0	0	0	0	0
5	91,2	51,2	12,9	61,0	7,1
10	92,5	55,4	20,9	62,2	11,3
15	95,9	56,8	33,1	62,6	12,9
20	97,1	70,3	51,0	63,5	14,1
30	97,9	74,5	68,1	64,5	14,9
45	98,3	75,7	80,0	66,9	19,8
60	98,6	75,3	88,2	67,9	20,7



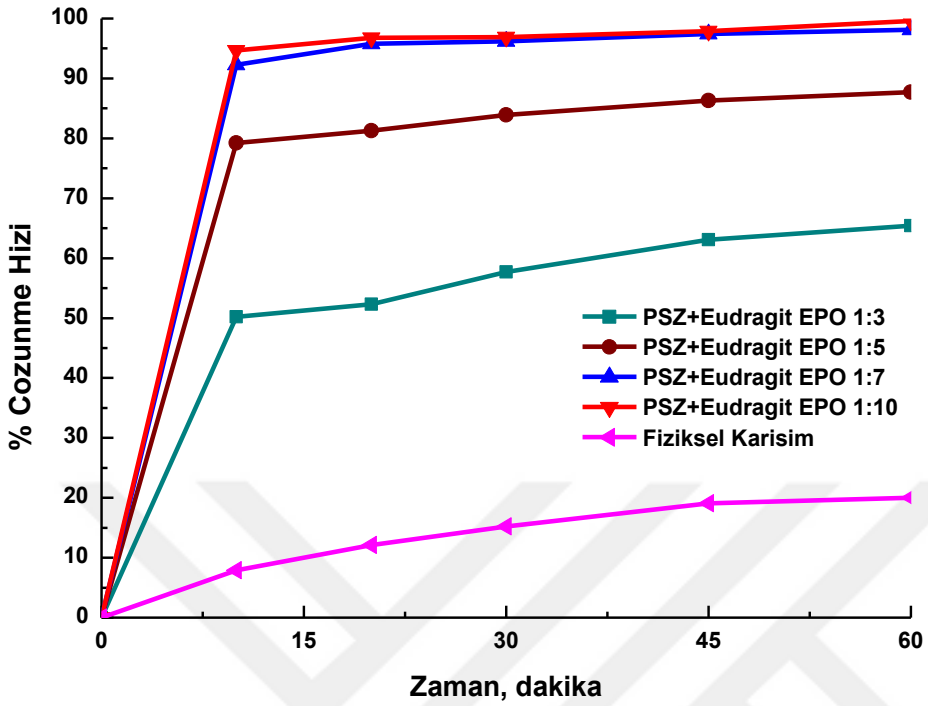
Şekil 4. 14 API ve polimer 1:7 oranlarında karşılaştırmalı çözünme hızı grafiği

Farklı polimerlerin aynı oranlardaki katı dispersiyonlarının kıyaslamasının yapılmasının ardından PSZ'nin çözünme hızını en etkili bir şekilde arttıran polimerin çalışılan proses koşullarında Eudragit EPO olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle Eudragit EPO ile %100 çözünme hızına ulaşabilirliği kanıtlamak ve proses, polimer oranını optimize edebilmek amacı ile farklı Eudragit EPO oranlarında denemelere devam edilmiştir (Çizelge 4. 4, Şekil 4. 15).

PSZ-Eudragit EPO 1:5 ve 1:10 oranlarında denemler yapılmıştır. 1:10 oranı HME sonrası elde edilen son karışımın istenilen ağırlıkta kapsüle dolumunda proses anlamında teknik zorluk yaşatmaktadır. Ayrıca çözünme hızı verilerine bakıldığında 1:7 ve 1:10 oranlarının benzer olduğu PSZ – Eudragit EPO 1:7 oranından sonraki artışın çözünme hızında artışa fayda sağlamadığı gösterilmiştir.

Çizelge 4. 4 PSZ+Eudragit EPO Optimizasyon çalışması karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları

Dissolüsyon: Aparat-II, 75 RPM, 0,01N HCL-900 ml					
Zaman, dakika	**PSZ+Eudragit EPO 1:3**	**PSZ+Eudragit EPO 1:5**	**PSZ+Eudragit EPO 1:7**	**PSZ+Eudragit EPO 1:10**	**Fiziksel Karışım PSZ+Polimer (1:10)**
0	0	0	0	0	0
10	50,2	79,2	92,3	94,7	7,9
20	52,3	81,3	95,8	96,8	12,1
30	57,7	83,9	96,2	96,9	15,2
45	63,1	86,3	97,4	97,9	19,1
60	65,4	87,7	98,1	99,6	20,0



Şekil 4. 15 PSZ + Eudragit EPO Optimizasyon çalışması karşılaştırmalı dissolüsyon profili

Karşılaştırma yapıldığında 1:3 ve 1:7 API/polimer oranlarında en etkili polimerin Eudragit EPO olduğu, ikinci etkili polimerin ise soluplus olduğu görülmektedir. Bu nedenle diğer karşılaştırma yapılan polimerlerden farklı olarak soluplus için PSZ-soluplus 1:10 oranı da denenmiştir. Bunun sebebi katı dispersiyonların 1:7 oranında % 88 çözünme hızına ulaşmasıdır; fakat 1:10 oranında diğer polimerler gibi taşıyıcı polimer dışında herhangi bir ilave yardımcı olmaksızın hazırlanan katı dispersiyonlar için bile 100 mg etken madde içeren bitmiş ürünün kapsüle (0 size) dolumu teknik olarak dolum ağırlığı nedeni ile uygun değildir.

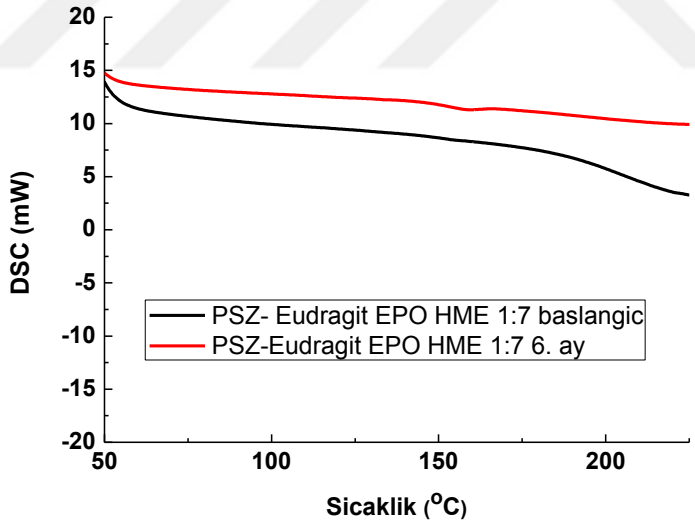
Gelişmiş çözünme hızı profilleri ve artan ilaç çözünürlüğü, PSZ'nin polimer matrisinde moleküler olarak dağıldığı katı dispersiyon sistemindeki PSZ'nin amorf doğasına bağlanmaktadır. Katı dispersiyon sisteminin kafes enerjisi, amorf sistemdeki kısa mesafeli moleküller arası etkileşimden kaynaklanmaktadır. Katı dispersiyondaki ilaç çözündüğünde, kafes enerjisindeki değişiklik ilacın kendisi tarafından tahrip edilmez, bu nedenle çözünme hızı artar.

Etken maddenin amorf forma dönüşümündeki termodinamik değişimi ne kadar yüksek enerjiye sahipse o kadar iyi çözünürlük gösterir, bunun sonucu olarak da HME'den sonra ilaç salımında artış görüldüğü bilinmektedir [12], [115]. Hazırlanan katı dispersiyonların çözünme hızı önemli ölçüde arttırılmıştır. HME kullanılarak PSZ'nin çözünme performansında gözle görülür bir iyileşme sağladığı açıkça göstermektedir.

4.1.6 Stabilite Sonuçları

PSZ extrudatları 10 ml'lik cam vialler içerisinde, kapakları açık olarak doymuş bir sodyum klorür çözeltisi içeren bir desikatörde 40 °C/% 75 RH'de 6 ay süre ile muhafaza edilmiştir.

DSC analizi 6 ay süre ile 40 °C/% 75 RH'de muhafaza edilen numunede çalışılmış ve başlangıç numunesi ile DSC termogramları kıyaslanmıştır. Şekil 4. 16'da gösterildiği üzere başlangıç ve stabilite numuneleri arasında bir farklılık görülmemektedir. Bu da Eudragit EPO ile 1:7 oranında yapılan katı dispersiyon sonrası PSZ etken maddesinin kararlı olduğunu ve yapısının bozulmadığını göstermiştir.



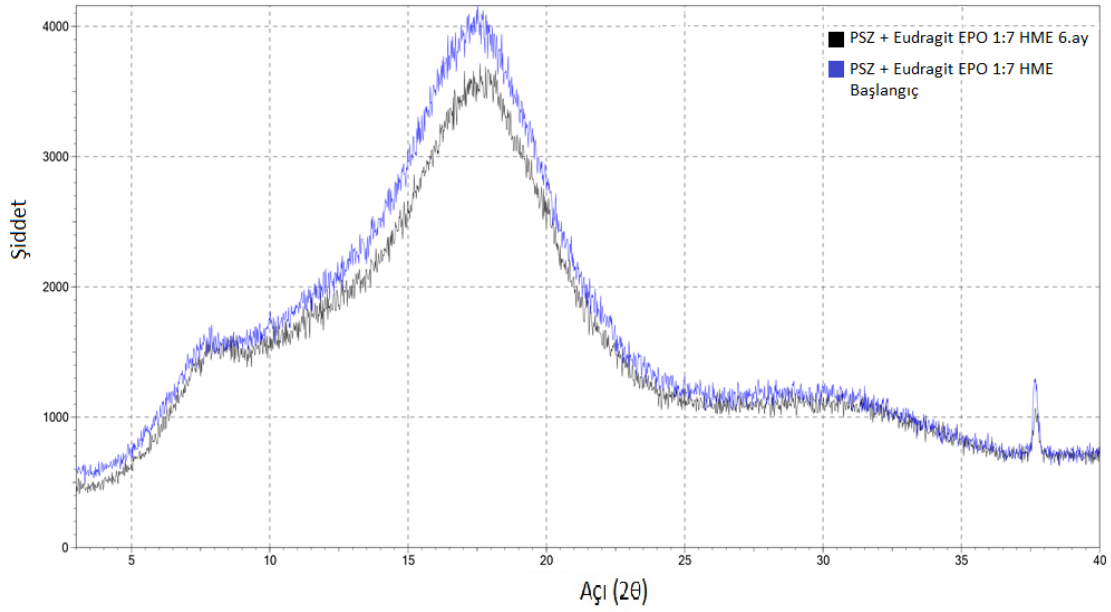
Şekil 4. 16 PSZ-Eudragit EPO 1:7 katı dispersiyonlarına ait başlangıç ve 6. Ay stabilitesine ait karşılaştırmalı termal analiz sonucu

Amorf yapının korunup korunmadığını tespit etmek için XRD analizi yapılmış ve başlangıç analizleri ile mukayese edilmiştir. Aynı şekilde Şekil 4. 17'deki XRD sonuçları amorf yapının hızlandırılmış stabilite koşullarında korunduğunu ve başlangıç numunesi ile bir farklılık olmadığını kanıtlamıştır.

Çözünme hızı analizleri de çözünme hızının % 85 çözünmeyi geçtiği noktalarda 10. Dakika, 15. Dakika ve 20. Dakika için çözünme hızında stabilite boyunca düşüş olup olmadığını kanıtlamak amacıyla yapılmıştır. Çizelge 4. 5'te görüldüğü üzere stabilite boyunca PSZ-Eudragit EPO 1:7 katı dispersiyonlarının çözünme hızında anlamlı bir düşüş olmamıştır.

Çizelge 4. 5 PSZ-Eudragit EPO 1:7 başlangıç ve PSZ-Eudragit EPO 1:7 6. ay stabilite katı dispersiyonlarına ait karşılaştırmalı çözünme hızı sonuçları

Dissolüsyon: Aparat-II, 75 rpm, 0,01N HCl-900 ml		
Zaman, dakika	**PSZ + Eudragit EPO 1:7 başlangıç**	**PSZ + Eudragit EPO 1:7 6. ay**
0	0	0
10	92,5	91,6
15	95,9	93,2
20	97,1	95,4



Şekil 4. 17 PSZ + Eudragit EPO 1:7 Katı dispersiyon başlangıç ve 6. Ay (40°C/%75 bağıl nem) karşılaştırmalı X-ışını kırınımı sonucu

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tezde, PSZ etken maddesinin düşük olan çözünürlüğünü arttırmak için farklı polimerler değişik oranlarda HME prosesinde kullanılarak kararlı katı dispersiyonlar üretilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, PSZ kristal formdan amorf forma dönüştürülerek çözünürlüğü iyileştirilmiş kapsül formunda katı dispersiyonlar üretilmiştir. Katı dispersiyon üretiminde kullanılan polimerlerin karşılaştırılması, PSZ-polimer 1:3 oranlarında istenilen çözünürlük elde edilemediği için, PSZ-polimer 1:7 oranlarında yapılmıştır.

Çalışmamızdan çıkarılabilecek genel sonuçlar aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

i. Eudragit EPO polimeri kullanılarak üretilen PSZ ekstrudatlarının şeffaf olduğunu gösteren dijital görüntüler, saf PSZ'nin kristal olan yapısının amorfa döndüğünü göstermektedir. Ancak, PVA-PSZ ekstrıdatlarına ait dijital görüntüler opaklık içermektedir. PVA polimeri HME prosesinde yüksek sıcaklıklarda proses edilmesi gerektiğinden PSZ etken maddesinin 165-168°C olan erime sıcaklığında istenen amorf yapıdaki ekstrudatlar elde edilememiştir.

ii. XRD verileri incelendiğinde Eudragit EPO polimeri ile üretilen katı dispersiyonların amorf yapıda olduğu görülmüştür. PVA polimeri ile üretilen katı dispersiyonların ise XRD difraktogramlarında halen küçük kristal bölgeler içerdiği görülmüştür.

iii. DSC termogramları PSZ-polimer 1:7 oranındaki katı dispersiyonlarda Eudragit EPO ve PVA polimerleri ile hazırlanan katı dispersiyonlar kristal endotermik bir eğri içermemektedir.

iv. FTIR sonuçları Eudragit EPO ve PVA polimerleri için HME sonrası katı dispersiyonlarda bilinen bir yapısal değişiklik olmadığını göstermiştir.

v. Dissolüsyon çalışması PSZ etken maddesinin çok zor çözünür olduğu asidik 0,01 N HCl ortamında yapılmıştır. 60. Dakika sonucunda 1:7 oranındaki katı dispersiyonlar karşılaştırıldığında Eudragit EPO %99, PVA %75, Soluplus %88, PVP K17 %68 ve fiziksel karışım numuneleri ise ~%20 ilaç salımı göstermiştir. PSZ-Eudragit EPO ile 1:7 oranında hazırlanan amorf katı dispersiyonlar PSZ'nin çözünürlüğünü 5 kata kadar arttırarak en iyi çözünürlüğü sağlamıştır. PSZ-PVA ile 1:7 oranında hazırlanan katı dispersiyonlar ise PSZ'nin çözünürlüğünü yaklaşık 4 kata kadar arttırmıştır.

vi. Literatürde belirtilen HME prosesinden sonraki alt proseslerdeki öğütme zorluğu gibi işlenebilme problemleri, PSZ-Eudragit EPO amorf katı dispersiyonları üretimi esnasında gözlemlenmediğinden, bu problemlerin giderildiği anlaşılmıştır.

vii. HME prosesinde ilave olarak plastikleştirci ajanlar veya sürfaktanlar gibi yardımcı malzemeler kullanımına gerek kalmadan sadece etken madde ve taşıyıcı polimer Eudragit EPO kullanımı ile maliyeti daha düşük, sürekli, yalın bir proses ile ekstrudat üretilebildiği gösterilmiştir. Bu da PSZ ekstrudatlarının ticarileştirilmesinde üretim maliyetlerinde fayda sağlayabilecektir.

viii. PSZ'nin HME ile amorf katı dispersiyonlarının hazırlanmasında karşılaştırılan Soluplus, Povidon K17 ve PVA'e oranla en etkili polimer olarak Eudragit EPO tespit edilmiştir. Polimer oranı optimizasyonu yapılarak polimerin proseste optimum kullanım miktarı belirlenmiştir. PSZ: Eudragit EPO oranı 1:7 oranına kadar artan çözünme hızı göstermekte 1:7 oranından sonra polimer artışı çözünürlüğe etki etmemektedir. Bu lineer polimer arttırımının HME üzerine etkisidir.

ix. PSZ–Eudragit EPO 1:7 oranındaki amorf katı dispersiyonların 6 ay boyunca hızlandırılmış koşulda amorf kararlılığını koruduğu da XRD, DSC ve dissolüsyon analizleri ile kanıtlanmıştır. Bu da elde edilebilecek potansiyel ürünün raf ömrünün iki yıl için uygun olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan etken madde-taşıyıcı polimer katı dispersiyon yöntemlerinden HME ile kolay bir şekilde, ucuz malzemeler ve yalın prosesler kullanılarak PSZ-Eudragit EPO (1:7 oranında) formülasyonu ile yeni bir alternatif PSZ-polimer katı dispersiyon kombinasyonu geliştirilmiştir. Böylece, PSZ etken maddesinin çözünürlüğünün arttırımı sağlanmış ve yeni ilaç formlarının üretilmesinin yolu açılmıştır.

Gelecekte yapılabilecek çalışmalar; Eudragit EPO polimerinin 1:7 oranına kadar katı dispersiyon hazırlanmasında lineer artış etkisi göstermesi, hedefe yönelik yeni PSZ ürünleri geliştirilmesine olanak sağlayabilecektir. Eudragit EPO oranı 1:3'ün altına düşürülerek asidik ortamda %10'nun altında çözünme hızı ile geciktirilmiş salıma uygun hale getiribilecektir. Ayrıca, PSZ endikasyonu açısından oral yerine topikal olarak da uygulanabildiğinden tırnak mantarlarını iyileştirmek için topikal solüsyon, krem ve jel formlarının üretilme potansiyeli olabilecektir. Arttırılan çözünürlük ile etken maddenin doz kullanımı 100 mg'dan daha düşük dozlara düşüren (örneğin; 25 mg ve 50 mg gibi) 100 mg'a eşdeğer potansiyel formülasyonlar geliştirilebilecektir. Önerilen diğer polimer PVA ise HME prosesinde plastikleştirici ajan ilavesi ile HME proses sıcaklığı düşürülerek PSZ etken maddesi ile uyumlu hale getirilebilecektir.

KAYNAKLAR

[1] Amidon, G.L. Lennernäs, H. Shah, V.P. ve Crison, J.R., (1995). "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability", Pharmaceutical research, 12: 413-420.

[2] Vasconcelos, T. Sarmento, B. ve Costa, P., (2007). "Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs", Drug discovery today, 12: 1068-1075.

[3] Tukaram, W.V., (2013). "Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs", International Journal of advances in Pharmacy, Biology and Chemistry, 2: 152-160.

[4] Morris, M.I., (2009). "Posaconazole: a new oral antifungal agent with an expanded spectrum of activity", American Journal of Health-System Pharmacy, 66: 225-236.

[5] MSN Pharmaceuticals, (2017). Drug master file of Posaconazole, India: MSN Pharmaceuticals.

[6] Loftsson, T. ve Brewster, M.E., (2010). "Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development", J Pharm Pharmacol, 62: 1607-1621.

[7] Schiller, D.S. ve Fung, H.B., (2007). "Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent", Clinical therapeutics, 29: 1862-1886.

[8] Ashour, E.A. Majumdar, S. Alsheteli, A. Alshehri, S. Alsulays, B. Feng, X. Gryczke, A. Kolter, K. Langley, N. ve Repka, M.A., (2016). "Hot melt extrusion as an approach to improve solubility, permeability and oral absorption of a psychoactive natural product, piperine", Journal of Pharmacy and Pharmacology, 68: 989-998.

[9] Guns, S. Mathot, V. Martens, J.A. ve Van den Mooter, G., (2012). "Upscaling of the hot-melt extrusion process: comparison between laboratory scale and pilot scale production of solid dispersions with miconazole and Kollicoat® IR", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 81: 674-682.

[10] Fule, R. Meer, T. Amin, P. Dhamecha, D. ve Ghadlinge, S., (2014). "Preparation and characterisation of lornoxicam solid dispersion systems using hot melt extrusion technique", Journal of Pharmaceutical Investigation, 44: 41-59.

[11] Zhang, K. Yu, H. Luo, Q. Yang, S. Lin, X. Zhang, Y. Tian, B. ve Tang, X., (2013). "Increased dissolution and oral absorption of itraconazole/Soluplus extrudate compared with itraconazole nanosuspension", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 85: 1285-1292.

[12] Fule, R. ve Amin, P., (2014). "Hot melt extruded amorphous solid dispersion of posaconazole with improved bioavailability: investigating drug-polymer miscibility with advanced characterisation", BioMed research international, 2014.

[13] Amin, P.D., (2013). "Artemether-Soluplus hot-melt extrudate solid dispersion systems for solubility and dissolution rate enhancement with amorphous state characteristics", Journal of pharmaceutics, 2013.

[14] Kalogeras, I.M., (2011). "A novel approach for analyzing glass-transition temperature vs. composition patterns: application to pharmaceutical compound+ polymer systems", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 42: 470-483.

[15] Lakshman, J.P. Cao, Y. Kowalski, J. ve Serajuddin, A.T., (2008). "Application of melt extrusion in the development of a physically and chemically stable high-energy amorphous solid dispersion of a poorly water-soluble drug", Molecular pharmaceutics, 5: 994-1002.

[16] Lenz, E. Löbmann, K. Rades, T. Knop, K. ve Kleinebudde, P., (2017). "Hot melt extrusion and spray drying of co-amorphous indomethacin-arginine with polymers", J Pharm Sci, 106: 302-312.

[17] Sarode, A.L. Sandhu, H. Shah, N. Malick, W. ve Zia, H., (2013). "Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: predictive tools for processing and impact of drug–polymer interactions on supersaturation", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 48: 371-384.

[18] Patil, H. Tiwari, R.V. ve Repka, M.A., (2016). "Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation", AAPS PharmSciTech, 17: 20-42.

[19] Maniruzzaman, M. Rana, M. Boateng, J. Mitchell, J. ve Douroumis, D., (2013). "Dissolution enhancement of poorly water-soluble APIs processed by hot-melt extrusion using hydrophilic polymers", Drug Dev Ind Pharm, 39: 218-227.

[20] Liu, J. Cao, F. Zhang, C. ve Ping, Q., (2013). "Use of polymer combinations in the preparation of solid dispersions of a thermally unstable drug by hot-melt extrusion", Acta Pharmaceutica Sinica B, 3: 263-272.

[21] Janssens, S. Nagels, S. De Armas, H.N. D'autry, W. Van Schepdael, A. ve Van den Mooter, G., (2008). "Formulation and characterization of ternary solid dispersions made up of Itraconazole and two excipients, TPGS 1000 and PVPVA 64, that were selected based on a supersaturation screening study", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 69: 158-166.

[22] Quintavalle, U. Voinovich, D. Perissutti, B. Serdoz, F. Grassi, G. Dal Col, A. ve Grassi, M., (2008). "Preparation of sustained release co-extrudates by hot-melt extrusion and mathematical modelling of in vitro/in vivo drug release profiles", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 33: 282-293.

[23] Huang, S. O'Donnell, K.P. Keen, J.M. Rickard, M.A. McGinity, J.W. ve Williams, R.O., (2016). "A new extrudable form of hypromellose: AFFINISOL™ HPMC HME", AAPS PharmSciTech, 17: 106-119.

[24] Cantin, O., (2016). PEO hot melt extrudates for controlled drug delivery, ed^eds.: Université du Droit et de la Santé-Lille II.

[25] Parikh, T. Gupta, S.S. Meena, A. ve Serajuddin, A.T., (2016). "Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion-III: Polymethacrylates and polymethacrylic acid based polymers", Journal of Excipients and Food Chemicals, 5: 1003.

[26] Piccinni, P. Tian, Y. McNaughton, A. Fraser, J. Brown, S. Jones, D.S. Li, S. ve Andrews, G.P., (2016). "Solubility parameter-based screening methods for early-stage formulation development of itraconazole amorphous solid dispersions", Journal of Pharmacy and Pharmacology, 68: 705-720.

[27] Lin, X. Su, L. Li, N. Hu, Y. Tang, G. Liu, L. Li, H. ve Yang, Z., (2018). "Understanding the mechanism of dissolution enhancement for poorly water-soluble drugs by solid dispersions containing Eudragit® E PO", Journal of Drug Delivery Science and Technology, 48: 328-337.

[28] Mori, Y. Motoyama, K. Ishida, M. Onodera, R. Higashi, T. ve Arima, H., (2019). "Theoretical and practical evaluation of lowly hydrolyzed polyvinyl alcohol as a potential carrier for hot-melt extrusion", Int J Pharm, 555: 124-134.

[29] Merck.S.D., (2018). "Noxafil 100 mg Gastro-resistant Tablets SmPC".

[30] Kulkarni, S.K. Mehta, P.R. Kapoor, R. ve Maheshwari, R.K.B., (2015). Delayed release posaconazole tablets, ed^eds.: Google Patents.

[31] Wan, J. Li, K. ve Sheng, X., (2017). Posaconazole pharmaceutical compositions and preparation methods, uses and pharmaceutical formulations thereof, Google Patents.

[32] Wan, J. Li, K. ve SHENG, X., (2018). Posaconazole pharmaceutical compositions and preparation methods, uses and pharmaceutical formulations thereof, ed^eds.: Google Patents.

[33] WHO, (2010). WHO Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients, W.T.R. Series, ed^eds., 62.

[34] FDA (2016). Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).

[35] Takka, S.,Acartürk, F. ve Ağabeyoğlu, İ., (01.01.2009). Önformülasyon, Ed. Modern Farmasötik Teknoloji Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi

[36] USP, (2003). United States Pharmacopeia (USP 26-NF 21), http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_desc-sol-2-5.html. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., .

[37] Ungell, A.-L. ve Abrahamsson, B., (2001). "Biopharmaceutical support in candidate drug selection", Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form: 129-171.

[38] Dokoumetzidis, A. Papadopoulou, V. ve Macheras, P., (2006). "Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes–Whitney equation and the Weibull function", Pharmaceutical research, 23: 256-261.

[39] Yuksel, N. Kanık, A.E. ve Baykara, T., (2000). "Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and-independent methods", Int J Pharm, 209: 57-67.

[40] Çelik, G. ve Birdane, Y.O., (2015). "Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik", Kocatepe Veteriner Dergisi, 8: 85-94.

[41] Agency, T.E., (2001). Note For Guidance On The Investigatıon Of Bioavailability And Bioequivalence, C.F.P.M.P. (Cpmp), 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4hb, Uk 4.

[42] FDA, (2014). Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — General Considerations ed^eds. Draft Guidance 10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993 Biopharmaceutics, 3.

[43] Van de Waterbeemd, H., (1998). "The fundamental variables of the biopharmaceutics classification system (BCS): a commentary", European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 7: 1.

[44] Rautio, J. Kumpulainen, H. Heimbach, T. Oliyai, R. Oh, D. Järvinen, T. ve Savolainen, J., (2008). "Prodrugs: design and clinical applications", Nature reviews Drug discovery, 7: 255.

[45] YAŞIN, D.S. ve TEKSİN, Z.Ş., (2018). "Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi: uluslararası kılavuzlar ve ülkeler bazında değerlendirmeler", Journal of Literature Pharmacy Sciences, 7: 160-174.

[46] TİTCK, (2016). "https://www.titck.gov.tr/kubkt ".

[47] Hens, B. Brouwers, J. Corsetti, M. ve Augustijns, P., (2016). "Supersaturation and precipitation of posaconazole upon entry in the upper small intestine in humans", J Pharm Sci, 105: 2677-2684.

[48] Liu, C. ve Desai, K.G.H., (2005). "Characteristics of rofecoxib-polyethylene glycol 4000 solid dispersions and tablets based on solid dispersions", Pharmaceutical development and technology, 10: 467-477.

[49] Papich, M.G. ve Martinez, M.N., (2015). "Applying biopharmaceutical classification system (BCS) criteria to predict oral absorption of drugs in dogs: challenges and pitfalls", The AAPS journal, 17: 948-964.

[50] Janssens, S. Roberts, C. Smith, E.F. ve Van den Mooter, G., (2008). "Physical stability of ternary solid dispersions of itraconazole in polyethyleneglycol 6000/hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 blends", Int J Pharm, 355: 100-107.

[51] Savjani, K.T. Gajjar, A.K. ve Savjani, J.K., (2012). "Drug solubility: importance and enhancement techniques", ISRN Pharm, 2012.

[52] Sareen, S. Mathew, G. ve Joseph, L., (2012). "Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion", International journal of pharmaceutical investigation, 2: 12.

[53] Khadka, P. Ro, J. Kim, H. Kim, I. Kim, J.T. Kim, H. Cho, J.M. Yun, G. ve Lee, J., (2014). "Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability", asian journal of pharmaceutical sciences, 9: 304-316.

[54] Patel, R. ve Patel, M., (2008). "Preparation, characterization, and dissolution behavior of a solid dispersion of simvastatin with polyethylene glycol 4000 and polyvinylpyrrolidone K30", Journal of Dispersion Science and Technology, 29: 193-204.

[55] Modi, A. ve Tayade, P., (2006). "Enhancement of dissolution profile by solid dispersion (kneading) technique", AAPS PharmSciTech, 7: E87.

[56] Charumanee, S. Okonoki, S. ve Sirithunyalug, J., (2004). "Improvement of the dissolution rate of piroxicam by surface solid dispersion", CMU J, 3: 77-84.

[57] Goddeeris, C. ve Van den Mooter, G., (2008). "Free flowing solid dispersions of the anti-HIV drug UC 781 with Poloxamer 407 and a maximum amount of TPGS 1000: investigating the relationship between physicochemical characteristics and dissolution behaviour", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 35: 104-113.

[58] Huang, Y. ve Dai, W.-G., (2014). "Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs", Acta Pharmaceutica Sinica B, 4: 18-25.

[59] Mogal, S. Gurjar, P. Yamgar, D. ve Kamod, A., (2012). "Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs", Der Pharmacia Lettre, 4: 1574-1586.

[60] Taylor, F.(2008). Water-Insoluble Drug Formulation: Taylor & Francis Group, LLC.

[61] Tran, P. Pyo, Y.-C. Kim, D.-H. Lee, S.-E. Kim, J.-K. ve Park, J.-S., (2019). "Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs", Pharmaceutics, 11: 132.

[62] Nikghalb, L.A. Singh, G. Singh, G. ve Kahkeshan, K.F., (2012). "Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs", Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2: 170-175.

[63] Campíns-Falcó, P. Verdú-Andrés, J. Sevillano-Cabeza, A. Molins-Legua, C. ve Herráez-Hernández, R., (2008). "New micromethod combining miniaturized matrix solid-phase dispersion and in-tube in-valve solid-phase microextraction

for estimating polycyclic aromatic hydrocarbons in bivalves", Journal of Chromatography A, 1211: 13-21.

[64] Kalaiselvan, R. Mohanta, G. Manna, P. ve Manavalan, R., (2006). "Studies on mechanism of enhanced dissolution of albendazole solid dispersions with crystalline carriers", Indian journal of pharmaceutical sciences, 68.

[65] Chiou, W.L. ve Riegelman, S., (1971). "Pharmaceutical applications of solid dispersion systems", J Pharm Sci, 60: 1281-1302.

[66] Sridhar, I. Doshi, A. Joshi, B. Wankhede, V. ve Doshi, J., (2013). "Solid dispersions: an approach to enhance solubility of poorly water soluble drug", Journal of Scientific and Innovative Research, 2: 685-694.

[67] Shamsuddin, M.F. Ansari, S.H. ve Ali, J., (2016). "Development and evaluation of solid dispersion of spironolactone using fusion method", International journal of pharmaceutical investigation, 6: 63.

[68] Baghel, S. Cathcart, H. ve O'Reilly, N.J., (2016). "Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs", J Pharm Sci, 105: 2527-2544.

[69] Repka, M.A. Bandari, S. Kallakunta, V.R. Vo, A.Q. McFall, H. Pimparade, M.B. ve Bhagurkar, A.M., (2018). "Melt extrusion with poorly soluble drugs–an integrated review", Int J Pharm, 535: 68-85.

[70] Tan, D. Maniruzzaman, M. ve Nokhodchi, A., (2018). "Advanced pharmaceutical applications of Hot-Melt Extrusion coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D printing for personalised drug delivery", Pharmaceutics, 10: 203.

[71] Karanth, H. Shenoy, V.S. ve Murthy, R.R., (2006). "Industrially feasible alternative approaches in the manufacture of solid dispersions: A technical report", AAPS PharmSciTech, 7: E31-E38.

[72] Particle, S. (2011). Hot Melt Extrusion, Particle Sciences - Technical Brief. 3894 Courtney St., Bethlehem, PA 18017-8920, USA.

[73] Maniruzzaman, M. Rana, M.M. Boateng, J.S. Mitchell, J.C. ve Douroumis, D., (2013). "Dissolution enhancement of poorly water-soluble APIs processed by hot-melt extrusion using hydrophilic polymers", Drug Dev Ind Pharm, 39: 218-227.

[74] Mary T. am Ende, D.J.a.E., (2019). Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: Drug Product Design, Development, and Modeling, ed.: John Wiley & Sons 688.

[75] Kallakunta, V.R. Sarabu, S. Bandari, S. Tiwari, R. Patil, H. ve Repka, M.A., (2019). "An update on contribution of hot-melt extrusion technology to novel drug delivery in the 21st century: part I", Expert Opin Drug Deliv.

[76] Crowley, M.M. Zhang, F. Repka, M.A. Thumma, S. Upadhye, S.B. Kumar Battu, S. McGinity, J.W. ve Martin, C., (2007). "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I", Drug Dev Ind Pharm, 33: 909-926.

[77] Scientific, T., (2019). https://www.thermofisher.com/tr/en/home/industrial/pharma-biopharma/drug-formulation-manufacturing/hot-melt-extrusion.html.

[78] Rosato, D.V., (2013). Extruding plastics: a practical processing handbook: Springer Science & Business Media.

[79] Wei, Y. Dattachowdhury, B. Vangara, K.K. Patel, N. Alexander, K. ve Boddu, S.H., (2015). Excipients that facilitate amorphous drug stabilization, ed. Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery. Springer, 463-495.

[80] Maniruzzaman, M. Boateng, J.S. Snowden, M.J. ve Douroumis, D., (2012). "A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products", ISRN Pharm, 2012.

[81] Desai, D. Sandhu, H. Shah, N. Malick, W. Zia, H. Phuapradit, W. ve Vaka, S.R.K., (2018). "Selection of solid-state plasticizers as processing aids for hot-melt extrusion", J Pharm Sci, 107: 372-379.

[82] Verreck, G., (2012). "The Influence of Plasticizers in Hot-Melt Extrusion", Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications: 93-112.

[83] Singh Jaskirat, W.M., Harikumar S L, (2013). "SOLUBILITY ENHANCEMENT BY SOLID DISPERSION METHOD: A REVIEW ", Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 3(5): 148-155.

[84] Gupta, S.S. Meena, A. Parikh, T. ve Serajuddin, A.T., (2016). "Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion-I: Polyvinylpyrrolidone and related polymers", Journal of Excipients and Food Chemicals, 5: 1001.

[85] D'souza, A.A. ve Shegokar, R., (2016). "Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications", Expert Opin Drug Deliv, 13: 1257-1275.

[86] Solanki, N.G. Gumaste, S.G. Shah, A.V. ve Serajuddin, A.T., (2019). "Effects of Surfactants on Itraconazole-HPMCAS Solid Dispersion Prepared by Hot Melt Extrusion. II: Rheological Analysis and Extrudability Testing", J Pharm Sci.

[87] Meena, A. Parikh, T. Gupta, S.S. ve Serajuddin, A.T., (2016). "Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion-II: Cellulosic polymers", Journal of Excipients and Food Chemicals, 5: 1002.

[88] Gupta, S.S. Solanki, N. ve Serajuddin, A.T., (2016). "Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion, IV: Affinisol™ HPMC HME polymers", AAPS PharmSciTech, 17: 148-157.

[89] Li L, L.M., Marota M, Mao Y, Mowery M. , (2010). "Hot melt extrusion using cellulosic polymers: Thermal degradation chemistry of polymers and potential implications to formulation development".

[90] Bruschi, M.L. Borghi-Pangoni, F.B. Junqueira, M.V. ve de Souza Ferreira, S.B., (2017). Nanostructured therapeutic systems with bioadhesive and thermoresponsive properties, ed. Nanostructures for Novel Therapy. Elsevier, 313-342.

[91] Ficai, D. ve Grumezescu, A.M., (2017). Nanostructures for novel therapy: synthesis, characterization and applications: Elsevier.

[92] Zheng, X. Yang, R. Tang, X. ve Zheng, L., (2007). "Part I: characterization of solid dispersions of nimodipine prepared by hot-melt extrusion", Drug Dev Ind Pharm, 33: 791-802.

[93] Brough, C. Miller, D.A. Keen, J.M. Kucera, S.A. Lubda, D. ve Williams, R.O., (2016). "Use of polyvinyl alcohol as a solubility-enhancing polymer for poorly water soluble drug delivery (part 1)", AAPS PharmSciTech, 17: 167-179.

[94] Simons, F.J. ve Wagner, K.G., (2019). "Modeling, design and manufacture of innovative floating gastroretentive drug delivery systems based on hot-melt extruded tubes", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 137: 196-208.

[95] BASF, Kolloidon K 17 Technical Data Sheet.

[96] Hardung, H. Djuric, D. ve Ali, S., (2010). "Combining HME & solubilization: Soluplus®—the solid solution", Drug Deliv Technol, 10: 20-27.

[97] Jiandong, Y., (2013). Posaconazole solid dispersion and preparation method thereof, L. Borui Biyomedikal Teknoloji (Suzhou) Co, ed^eds. China.

[98] Ashland (2017). AquaSolve™ Hypromellose Acetate Succinate (HPMCAS) Versatile Cellulosic Enteric Coating Polymers, https://www.ashland.com/file_source/Ashland/Industries/Pharmaceutical/Links/PC-12544.3_AquaSolve_Enteric_Coating.pdf: Ashland

[99] Pinto, J.M.O. Leão, A.F. Riekes, M.K. França, M.T. ve Stulzer, H.K., (2018). "HPMCAS as an effective precipitation inhibitor in amorphous solid dispersions of the poorly soluble drug candesartan cilexetil", Carbohydrate polymers, 184: 199-206.

[100] Shin-Etsu, (2019). Shin-Etsu AQOAT®(Hypromellose Acetate Succinate), . http://www.metolose.jp/en/pharmaceutical/aqoat.html.

[101] Lu, M. Guo, Z. Li, Y. Pang, H. Lin, L. Liu, X. Pan, X. ve Wu, C., (2014). "Application of hot melt extrusion for poorly water-soluble drugs: limitations, advances and future prospects", Current pharmaceutical design, 20: 369-387.

[102] Sarode, A.L. Obara, S. Tanno, F.K. Sandhu, H. Iyer, R. ve Shah, N., (2014). "Stability assessment of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) NF for application in hot melt extrusion (HME)", Carbohydrate polymers, 101: 146-153.

[103] Rençber, S., (2009). Non-Steroidal Antienflamatuvar Etkili İlaçların Katı Dispersiyonlarının Hazırlanması Ve Değerlendirilmesi, Farmasötik Teknoloji Programı. İzmir: Ege Üniversitesi

[104] Bayka, Ç., (2015). Ezetimibin Fizyolojik Temelli Farmakokinetik Modellemesine Ve İn Vitro İn Vivo Değerlendirmelerine Yönelik Çalışmalar, Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı.

[105] Krull, I.S. ve Swartz, M., (1999). "Analytical method development and validation for the academic researcher".

[106] Li, S. Tian, Y. Jones, D.S. ve Andrews, G.P., (2016). "Optimising drug solubilisation in amorphous polymer dispersions: rational selection of hot-melt extrusion processing parameters", AAPS PharmSciTech, 17: 200-213.

[107] Fang, L.Y. Harris, D. Krishna, G. Moton, A.E. Prestipino, R.C. Steinman, M. Wan, J. ve Waskin, H.A., (2011). High density compositions containing posaconazole and formulations comprising the same, ed^eds.: Google Patents.

[108] Jacob, S. Nair, A. Patil, P. ve Panda, B., (2011). "Solid state crystallinity, amorphous state, and its implications in the pharmaceutical process", International journal of pharmaceutical sciences and research, 2: 472.

[109] Figueirêdo, C.B.M. Nadvorny, D. de Medeiros Vieira, A.C.Q. de Medeiros Schver, G.C.R. Sobrinho, J.L.S. Neto, P.J.R. Lee, P.I. ve Soares, M.F.d.L.R., (2018). "Enhanced delivery of fixed-dose combination of synergistic antichagasic agents posaconazole-benznidazole based on amorphous solid dispersions", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 119: 208-218.

[110] Porfiryeva, N.N. Nasibullin, S.F. Abdullina, S.G. Tukhbatullina, I.K. Moustafine, R.I. ve Khutoryanskiy, V.V., (2019). "Acrylated Eudragit® E PO as a novel polymeric excipient with enhanced mucoadhesive properties for application in nasal drug delivery", Int J Pharm, 562: 241-248.

[111] Mansur, H.S. Sadahira, C.M. Souza, A.N. ve Mansur, A.A., (2008). "FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde", Materials Science and Engineering: C, 28: 539-548.

[112] Thakral, N.K. Ray, A.R. Bar-Shalom, D. Eriksson, A.H. ve Majumdar, D.K., (2012). "Soluplus-solubilized citrated camptothecin—a potential drug delivery strategy in colon cancer", AAPS PharmSciTech, 13: 59-66.

[113] Li, Y. Pang, H. Guo, Z. Lin, L. Dong, Y. Li, G. Lu, M. ve Wu, C., (2014). "Interactions between drugs and polymers influencing hot melt extrusion", Journal of Pharmacy and Pharmacology, 66: 148-166.

[114] Page, S. Maurer, R. ve Wyttenbach, N., (2016). Structured development approach for amorphous systems, ed. Formulating Poorly Water Soluble Drugs. Springer, 329-382.

[115] Ganesan, P. Soundararajan, R. Shanmugam, U. ve Ramu, V., (2015). "Development, characterization and solubility enhancement of comparative dissolution study of second generation of solid dispersions and microspheres for poorly water soluble drug", asian journal of pharmaceutical sciences, 10: 433-441.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı :Ayla AKINCIOĞLU

Doğum Tarihi ve Yeri :24.09.1990 / Marmara Ereğlisi

Yabancı Dili :İngilizce

E-posta :ayla_minaz@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	**Alan**	**Okul/Üniversite**	**Mezuniyet Yılı**
Y. Lisans	Biyomühendislik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2019
Lisans	Biyomühendislik	Ege Üniversitesi	2012
Lise	Fen Bilimleri	Tekirdağ Anadolu Lisesi	2008

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	**Firma/Kurum**	**Görevi**
2019	Deva Holding	Farmasötik Geliştirme Proje Lideri
2017	Deva Holding	Farmasötik Geliştirme Uzmanı
2014	Zentiva Sağlık Ürünleri (SANOFI)	Proses Geliştirme Uzmanı
2012	Zentiva Sağlık Ürünleri (SANOFI)	Proses Geliştirme Uzman Yardımcısı

BİLDİRİ

Akıncıoğlu, A. ve Özmen, M.M., (2019). “Solubility and Dissolution Enhancement of Posaconazole with Polymethacrylate Carrier using Hot Melt Extrusion”, 2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, 28-29 June 2019, Ankara, 781.