T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİAPATİT TABLETLERDEN KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMININ İNCELENMESİ

ÖZGE ULU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI

DANIŞMAN
PROF. DR. MUALLA ÖNER

İSTANBUL, 2015

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİAPATİT TABLETLERDEN KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMININ İNCELENMESİ

Kimya Müh. ÖZGE ULU tarafından hazırlanan tez çalışması 11.05.2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mualla ÖNER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mualla ÖNER
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Sabriye PİŞKİN
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Gülhayat NASÜN SAYGILI
İstanbul Teknik Üniversitesi _____

Bu çalışma, TÜBİTAK BİDEB yurt içi yüksek lisans burs programı (2210-C) ile Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün YÜLAP Projesinin 2014-07-0-YL06 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen, herdaim anlayışı ve güler yüzü ile her zaman bizlere destek olan değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mualla ÖNER'e; herzaman anlayışlı, yardımsever ve güzel sohbeti ile yanımda olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Emel AKYOL'a; çalışmaya desteklerinden dolayı Deva İlaç'ın değerli Farmasötik Teknoloji Müdürü Sayın Ömer Faruk FIRAT ile Kimya mühendisi Sayın Ayşegül AKTAŞ'a; yüksek lisans hayatımda boyunca güzel anılarımın kahramanları olan Başak OTSUKARCI, Berna İLHAN ve Çağla ÇUBUK'a; uzun yıllardır hayatımda olan, yaşadığım sıkıntılara ellerinden geldiğince yorum getirmeye çalışan, ailemin bir parçası olarak gördüğüm Gizem KERMEN'e, Murat GÜZEL'e ve Sevinç IŞIK'a ve tabi ki hayatımın her anında, her zaman destek olan, çalışma sonuçlarıma benimle üzülüp benimle sevinen ve her zaman güçlü durmamı sağlayan canım annem Zaide ULU'ya, canım babam Ziya ULU'ya, canım ablam Bahriye ULU KUBAT'a ve biricik enişteme Murat KUBAT'a çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamı Öncelik Alanlara Yönelik Burs Programı (2210-C) kapsamına kabul eden TÜBİTAK BİDEB'e sağladıkları maddi destekten dolayı çok teşekkür ediyorum.

Mayıs, 2015

Özge ULU

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ viii

KISALTMA LİSTESİ ix

ŞEKİL LİSTESİ x

ÇİZELGE LİSTESİ xiii

ÖZET xv

ABSTRACT xvii

BÖLÜM 1

GİRİŞ 1

1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 2
1.3 Bulgular 3

BÖLÜM 2

KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ 5

2.1 Kontrollü İlaç Salım Mekanizmaları 6
2.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler 7
2.1.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler 10
2.1.3 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler 14
2.1.4 Ayarlanabilen Sistemler 20
2.2 Kontrollü İlaç Salım Yolları 23
2.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları 25

BÖLÜM 3

İLAÇ SALIM MEKANİZMALARI 27

3.1 İlaç Salım Sistemlerinde Difüzyon 28
3.2 Yarı Deneysel Matematik Modeli - Kuvvet Yasası 29

BÖLÜM 4

FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLER, FORMÜLASYON VE İLAÇ TAŞINIMI 33

4.1 Fizikokimyasal Özellikler 33
4.2 Formülasyon 34

BÖLÜM 5

ÇALIŞMADA KULLANILAN İLAÇ KATKI MADDELERİ 36

5.1 Hidroksipropil Metilselüloz 36
5.2 Mikrokristalin Selüloz 40
5.3 Hidroksiapatit 41

BÖLÜM 6

KONTROLLÜ SALIM SİSTEMİNDE KULLANILAN ANTİBİYOTİK SEFAZOLİN SODYUM 44

BÖLÜM 7

DENEYSEL ÇALIŞMALAR 46

7.1 Kullanılan Kimyasallar 46
7.2 Kullanılan Çözeltiler 46
7.2.1 Sefazolin Sodyum Stok Çözeltisi 46
7.2.2 Sentetik Vücut Sıvısı 47
7.3 Kullanılan Cihazlar 47
7.4 Deneysel Yöntem 48
7.4.1 Sentetik Hidroksiapatit Üretimi 48
7.4.2 Tablet Hazırlama 49
7.4.3 İlaç Salım Deneyleri 50

BÖLÜM 8

SONUÇLAR 53

8.1 Sentetik Hidroksiapatit Kristallerinin Karakterizasyonu 53
8.1.1 SEM Analizi 53
8.1.2 XRD Analizi 54
8.1.3 FT-IR Analizi 55
8.2 İlaç Salım Deneyleri 56
8.2.1 Tekli Matriks Sistemlerden Sefazolin Salımı 56
8.2.2 İkili Matriks Sistemlerden Sefazolin Salımı 61
8.2.3 Üçlü Matriks Sistemlerden İlaç Salımı 68
8.2.4 Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerden Sefazolin Sodyum Salımı 74
8.3 İlaç salım Profillerinin Matematiksel Modellemesi 81

BÖLÜM 9

SONUÇ VE ÖNERİLER 88

KAYNAKLAR 92

EK A

SEFAZOLİN SODYUM SALIMININ ZAMANLA DEĞİŞİM ÇİZELGELERİ 98

A-1 Kuru Karışımların Doğrudan Basılması ile Hazırlanmış Olan 50 Mg HAP Katkılı 400 mg Ağırlığındaki Tabletten Sefazolin Sodyum Salımının Zamanla Değişimi……..98

A-2 Yaş Granülasyon Yöntemi Kullanılarak Hazırlanan 50 mg HAP Katkılı 400 mg Ağırlığındaki Üçlü Matriks Tabletten Sefazolin Sodyum Salımının Zamanla Değişimi…….100

ÖZGEÇMİŞ……...102

SİMGE LİSTESİ

J	Akı
j	Birim alandaki akı
D	Difüzyon sabit
A	Difüzyonun gerçekleştiği alan
C	Konsantrasyon
z	Uzaklık
M_t	t zamanında salınan ilaç miktarı
M_∞	Sonsuz zamanda salınmış ilaç miktarı
k	Aygıtın geometrik yapısını ve karakterizasyonunu belirleyen sabit
t	Zaman
n	İlaç salım mekanizmasını belirleyen üs

KISALTMA LİSTESİ

HPMC	Hidroksipropil metilselüloz
MCC	Mikrokristalinselüloz
HAP	Hidroksiapatit
SEM	Elektron tarama mikroskobu (Scanning Electron Microscopy
XRD	X-Işını analizi (X-Ray Diffraction)
UV	Görünür alan spektrofotometresi
SBF	Sentetik vücut sıvısı
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy
Tg	Camsı geçiş sıcaklığı

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Kandaki ilaç seviyesi a) Geleneksel salım sistemi b) Kontrollü salım sistemi....6
Şekil 2.2 Membran sisteminden ilaç salımının şematik gösterimi....7
Şekil 2.3 Membrandan difüzyon kontrollü salım cihazlarının şematik gösterimi ...8
Şekil 2.4 a)Ocusert'in şematik görünümü b)İlacın polimer zardan difüzlendiği rezervuar....9
Şekil 2.5 Matriks cihazlardan kontrollü ilaç salımı 10
Şekil 2.6 Biyobozunan sistemden ilaç salımı....11
Şekil 2.7 Biyobozunur mikrokürenin kütlesel aşınması ile ilaç salımı....12
Şekil 2.8 Polimer zincire takılı sistem gösterimi 13
Şekil 2.9 Ozmotik pompalardan ilaç salımının zamanla kan plazmasındaki değişimi....15
Şekil 2.10 Duros'un kesitesel görünüşü....15
Şekil 2.11 Basit ozmotik pompa gösterimi 16
Şekil 2.12 İtme-çekme ozmotik sistemlerden ilaç salımının gösterimi 17
Şekil 2.13 Şişebilen matriks tabletlerin zamanla jelleşme kalınlığının gösterimi....19
Şekil 2.14 Genel şişebilen aygıtları içeren ilaç taşıma sistemi 19
Şekil 2.15 Manyetik nano-tanecik yapılı ilaç taşınım sisteminin gösterimi 21
Şekil 2.16 Sıcaklığa duyarlı polimerik miselin yapısı ve ilaç salımının gösterimi..22
Şekil 2.17 Vücuda parenteral olarak ilaç yüklenmesi....24
Şekil 3.1 Şişme kontrollü ilaç sistemlerdeki polimer matriksinin bozunma seviyesinin şematik gösterimi 30
Şekil 3.2 Şişebilen polimer matriksin mekanizma modeli....30
Şekil 4.1 Formülasyon, ilaç salımı ve fizikokimyasal özelliklerin ilaç salımla ilişkisi....34
Şekil 5.1 HPMC'nin kimyasal yapısı....37
Şekil 5.2 Mikrokristalin selülozun kimyasal yapısı 40
Şekil 6.1 Sefazolin sodyumun kimyasal yapısı....45
Şekil 7.1 Hidroksiapatit kristalleri üretim düzeneği....49
Şekil 7.2 Sentetik vücut sıvısı sefazolin kalibrasyon grafiği 52
Şekil 8.1 Hap kristallerinin SEM fotoğrafı 53
Şekil 8.2 Katkısız HAP için yapılan boyut analiz histogramları a) Boy (SEM), b) En (SEM), c) Nano-S partikül boyut dağılımı 54
Şekil 8.3 Hidroksiapatit XRD diyagramı 55
Şekil 8.4 Saf hidroksiapatit kristallerinin FT-IR sprekturumu....56
Şekil 8.5 HPMC-Sefazolin sodyum katkılı tabletin % ilaç salım-zaman grafiği...57

Şekil 8.6 HPMC-Sefazolin sodyum katkılı tabletin a)2.saat, b)4.saat, c)6.saat, d)8.saat ve e)24.saatteki görünümleri 58
Şekil 8.7 MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletin % ilaç salım-zaman grafiği 58
Şekil 8.8 MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletin a)30.dakika ve b)2.0 saatteki görünümleri 59
Şekil 8.9 HAP-Sefazolin sodyum katkılı tabletin % ilaç salım-zaman grafiği 59
Şekil 8.10 HAP-Sefazolin sodyum katkılı tabletin a)30.dakika ve b)2.0 saatteki dağılım halleri 60
Şekil 8.11 Toplam tablet ağırlığı 250 mg olan tabletin % ilaç salım-zaman grafiği 62
Şekil 8.12 Toplam tablet ağırlığı 300 mg ağırlıklı tabletin % ilaç salım-zaman grafiği 63
Şekil 8.13 Toplam tablet ağırlığı 350 mg olan tabletin % ilaç salım-zaman grafiği 63
Şekil 8.14 Toplam tablet ağırlığı 400 mg olan tabletin % ilaç salım-zaman grafiği 64
Şekil 8.15 % 27,5 HPMC katkılı 400 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği .. 65
Şekil 8.16 % 40 HPMC katkılı 400mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği 65
Şekil 8.17 % 52,5 HPMC katkılı 400 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği .. 66
Şekil 8.18 Toplam ağırlıkları farklı olan tabletlerin % ilaç salım-zaman grafiği 67
Şekil 8.19 % 8,33 HAP içeren 300 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği..... 69
Şekil 8.20 % 16,67 HAP içeren 300 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği.... 70
Şekil 8.21 % 33,33 HAP içeren 300 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği.... 70
Şekil 8.22 % 50,00 HAP içeren 300 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği.... 71
Şekil 8.23 % 12,5 HAP içeren 400 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği..... 72
Şekil 8.24 % 25,00 HAP içeren 400 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği.... 72
Şekil 8.25 HAP katkılı 300 mg ağırlığındaki tabletlerin % ilaç salım-zaman grafiği 74
Şekil 8.26 Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC-MCC katkılı tabletten % ilaç salım-zaman grafiği 76
Şekil 8.27 Kuru karışımların doğrudan basılması yöntemi ile hazırlanan HAP-MCC katkılı tabletten % ilaç salım-zaman grafiği..... 76
Şekil 8.28 Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan HAP-MCC katkılı tabletten % ilaç salım-zaman grafiği 77
Şekil 8.29 Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan üçlü matriks tabletten % ilaç salım-zaman grafiği..... 77
Şekil 8.30 HPMC-MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletlerden % ilaç salım-zaman grafiği 79
Şekil 8.31 HAP-MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletlerden % ilaç salım-zaman grafiği 80
Şekil 8.32 HAP katkılı üçlü matriks tabletlerin % ilaç salım-zaman grafiği 81
Şekil 8.33 Peppas eşitliğine göre kuru karışım olarak hazırlanmış tekli ve ikili matriks sistemli tabletlerin zamanın fonksiyonu olarak ilaç çözünmesinin logaritmik oranı 83
Şekil 8.34 Peppas eşitliğine göre kuru karışım olarak hazırlanmış üçlü matriks sistemli tabletlerin zamanın fonksiyonu olarak çözünmesinin logaritmik oranı..... 84
Şekil 8.35 Peppas eşitliğine göre yaş granülasyon ve kuru karışım olarak hazırlanmış HAP içermeyen tabletlerin zamanın fonksiyonu olarak ilaç çözünmesinin logaritmik oranı..... 85

Şekil 8.36 Peppas eşitliğine göre HAP katkılı üçlü sistem olarak hazırlanan tabletlere hazırlama yönteminin etkisinin zamanın fonksiyonu olarak ilaç çözünmesinin logaritmik oranı 86

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 3.1 Farklı geometrilerdeki polimerik kontrollü ilaç salım sistemlerinin ilaç salım mekanizmaları ve n değerleri 32
Çizelge 5.1 HAP'ın fizikokimyasal, mekanik ve biyokimyasal özellikleri 42
Çizelge 7.1 Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında kullanılan kimyasallar 47
Çizelge 7.2 Sentetik vücut sıvısı-sefazolin sodyum çözeltisi için konsantrasyon değerlerine karşılık gelen adsorbans değerleri 51
Çizelge 8.1 HAP kristallerinin X-ışını difraktometre değerleri 55
Çizelge 8.2 Tekli matriks sisteminde oluşturulan tablet formülasyonları 57
Çizelge 8.3 Tekli matriks sistemler de elde edilen sonuçların değerlendirmesi 61
Çizelge 8.4 Tekli matriks sistemler de tabletlerin sentetik vücut sıvısında zaman ile görünümleri 61
Çizelge 8.5 Toplam ağırlıkları farklı olan tabletlerin formülasyonları 62
Çizelge 8.6 400 mg ağırlığındaki tabletlerin formülasyonları 64
Çizelge 8.7 Toplam ağırlıkları farklı olan tabletlerden salınan ilaç miktarları 67
Çizelge 8.8 HPMC değişkenli 400 mg ağırlığındaki tablerden salınan ilaç miktarları.. 68
Çizelge 8.9 HAP katkılı 300 mg ağırlığındaki tabletlerin formülasyonları 69
Çizelge 8.10 HAP katkılı 400 mg ağırlığındaki tabletlerin formülasyonları 71
Çizelge 8.11 HAP katkılı 300 mg ağırlığındaki tabletlerden salınan ilaç miktarları ... 73
Çizelge 8.12 HAP katkılı 400 mg ağırlığındaki tabletlerden salınan ilaç miktarları ... 74
Çizelge 8.13 Yaş granülasyon yöntemi kullanılarak 400 mg ağırlığındaki tabletlerin formülasyon içerikleri 75
Çizelge 8.14 Yaş granülasyon ve kuru karışımların doğrudan basılma yöntemi ile hazırlanmış HPMC-MCC-Sefazolin sodium katkılı tabletlerden % salınan ilaç miktarları (formülasyon 8) 79
Çizelge 8.15 Yaş granülasyon ve kuru karışımların doğrudan basılma yöntemi ile hazırlanmış HAP-MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletlerden % salınan ilaç miktarları (formülasyon 17) 80
Çizelge 8.16 Yaş granülasyon ve kuru karışımların doğrudan basılma yöntemi ile hazırlanmış üçlü matriks tabletlerden salınan ilaç miktarları (formülasyon 15) 81
Çizelge 8.17 Kuru karışım olarak hazırlanan tabletlerin formülasyonları 83
Çizelge 8.18 Kuru karışım olarak hazırlanan tabletlerin Peppas eşitliğine göre lineer regrasyon sonuçları 85

Çizelge 8.19 HAP içermeyen ikili sistem olarak hazırlanan tabletlerin Peppas eşitliğine göre lineer regrasyon sonuçları 86
Çizelge 8.20 HAP katkılı üçlü sistem olarak hazırlana tabletlerin Peppas eşitliğine göre lineer regrasyon sonuçları 86

ÖZET

HİDROKSİAPATİT TABLETLERDEN KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMININ İNCELENMESİ

Özge ULU

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mualla ÖNER

Bilimin öncü alanlarından biri olan kontrollü ilaç salım sistemleri, farmasötik bileşiğin insanlar ve hayvanlardaki terapötik etkisinin kontrollü bir şekilde sağlanması amacıyla kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, deney ortamında gerçekleştirilen Hidroksiapatit (HAP)/Hidroksipropil metilselüloz (HPMC)/Mikrokristalin selüloz (MCC) karışımındaki biyobozunur tabletten sefazolin sodyumun, kontrollü bir şekilde salınmasının formüle ve karakterize edilmesidir. İlaç etken maddesi olarak sefazolin sodyum antibiyotiği kullanılmıştır. Sefazolin sodyum kemik iliği iltihabı, yumuşak-doku enfeksiyonları ve cerrahi işlemler sonrası enfeksiyon oluşmasını engellemek için bölgesel olarak kullanılması istenilmektedir. Geleneksel yöntemlerle kullanıldığında ise düşük verimlilik göstermektedir. Bu nedenle, antibiyotik yüklü biyobozunur ilaç salım sistemlerinin kullanılması sadece kemik ve iskelet dokusunda bölgesel konsantrasyon artışını engellemekle kalmaz, aynı zaman da hastanede yatarak müdahaleyi ve parenteral uygulamaları da azaltmaktadır.

Bu çalışmada, kontrollü ilaç salım sistemi olarak HAP, hidrofilik polimer HPMC ile hidrofobik polimer MCC kullanılmıştır. HAP, birçok klinik çalışmalarda kullanımı oldukça geniş olan, diş ve ortopedi de kusurlu kemik dokusunun onarımında kullanılan yüksek biyouyumlu ve biyoaktif bir biyoseramiktir. Üretimlerinin kolay olmasından dolayı sıklıkla kullanılan hidrofilik matrikslerden biri olan HPMC, bu çalışma da salımın uzatılmasını sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Hazırlanan bütün formülasyolarda sefazolin sodyum miktarı sabit tutulmuştur. Ancak, tablet içerisindeki HAP ile polimer miktarları değiştirilerek çeşitli formülasyonlar hazırlanmıştır. Yavaş

salım HPMC miktarı %27,5 olduğunda gözlenmiştir. Kullanılan maddelerin kuru olarak karıştırılıp doğrudan basılması ile hazırlanan tabletlerde, %HAP miktarındaki değişikliklerin salım hızında önemli bir değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir. HAP'ın salım hızına olan etkisini arttırmak için yaş granülasyon yöntemi kullanılmıştır. Yaş granülasyon yöntemi ile hem ilaç salım hızı yavaşlatılmış hem de ani salım engellenmiştir. HPMC katkılı tabletlerden sefazolin sodyumun salım mekanizması Peppas eşitliği dikkate alınarak incelenmiştir. Tabletlerin kinetik davranışları, şişebilme özelliğine sahip matriks yapılara benzer olarak Fick yasasına uymayan salım davranışı göstermiştir. Eşitlikten elde edilen "n" değerinin 0,46 ile 0,80 aralığında belirlenmesi, matrikslerde normal olmayan taşınımın difüzyon, erozyon ve şişme ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, sefazolin sodyum, kontrollü ilaç salımı, hidroksipropil metilselüloz, mikrokristalin selüloz

ABSTRACT

INVESTIGATION OF CONTROLLED DRUG RELEASE FROM HYDROXYAPATITE TABLETS

ÖZGE ULU

Department of Chemical Engineering

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Mualla ÖNER

Controlled drug delivery systems (CDDS) are one of the frontier areas of science and used for administration of a pharmaceutical compound in a controlled manner to achieve a therapeutic effect in humans or animals. The objectives of the present study was to formulate, characterize, *in vitro* drug release from blend of Hydroxyapatite (HAP)/ Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)/Microcrystalline cellulose (MCC) biodegradable tablet loaded with cefazolin sodium to achieve the controlled drug release system. Cefazolin sodium is an antibiotic, used as a pharmaceutical active substance. It shows limited effectiveness when used with conventional applications. Local delivery of cefazolin is desired in conditions such as osteomyelitis, soft-tissue infection and for prevention of post-surgical infections. Therefore, the placement of an antibiotic containing biodegradable drug delivery system do not only provide high sustained concentrations locally in the bone and skeletal tissue, but also decreased hospitalization, and avoidance of parenteral administration.

In this work, HAP, hydrophilic polymer HPMC and hydrophobic biopolymer MCC were used for controlled drug delivery system. HAPwhich is highly biocompatible and bioactive bioceramic has been widely used in various clinical applications for repairing bone defects in dental and orthopedic sites. Hydrophilic matrices are most widely used because of its simplicity in manufacture. In this work the hydrophilic polymer, hydroxypropyl methylcellulose is used for extended release formulations. The amount of cefazolin sodium was kept constant in all formulations. However, various

formulations were prepared by changing the amounts of polymers and HAP in the tablets. Slow drug dissolution was obtained when 27.5% w/w of HPMC was present in the tablet formulation. It was observed that the amount of HAP creates non-significant changes on the releasing rate while tablets were prepared by direct pressing of the dry mixtures. To increase to effect of HAP on drug release, the method of wet granulation was used. The releasing rate was decreased and the burst effect was retarded by using wet granulation method. The drug release mechanism of cefazolin sodium from HPMC added tablets was described by Pappas's equation. The kinetic behavior of all tablets' formulations indicated a non-Fickian release which is parallel to the swelling featured matrix structure. The "n" values obtained from equation for matrices were between 0.46 to 0.80, indicating an anomalous behavior corresponding to diffusion, erosion and swelling mechanism.

Key Words: Hydroxyapatite, cefazolin sodium, controlled drug release, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Birçok hastalığın tedavisinde, terapötik bileşiğin hedeflenen dokuya taşınması önemli bir sorundur. İlaçların geleneksel uygulamaları sınırlı verimlilikleri, düşük biyodağılımları ve seçicilikte sınırlı olmaları ile dikkat çekmektedir. Bu sınırlamaların ve zorlukların üstesinden, kontrollü salım sistemleri ile gelinebilmektedir [1]. Bu sistemler, ilacı fotodegrasyon ve pH gibi dış etkilere karşı korumakta ve aynı zamanda ilaç alma sıklığını azaltmaktadır [2]. Kontrollü ilaç salım sistemi, ilacın belli bir süre boyunca belli bir bölgede veya sistematik olarak salım hızının belirlenebildiği sistemdir [3]. İlacın çevresindeki doku ve organlara olan etkisi, hedeflenen bölgeye taşınması ile azaltılmaktadır. Böylelikle hasta memnuniyeti arttırılırken, toksiklik ve oluşturabileceği yan etkiler de azaltılmaktadır [2].

Sefazolin sodyum birinci kuşak sefalosporin olup, çeşitli organlardaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir çeşit antibiyotiktir [4]. Emilimi düşük olan sefazolin sodyumun oral olarak kullanımı yoktur ve parenteral yol ile (kas ve damar içi) vücuda verilmektedir [5]. Aynı zamanda sefazolin sodyumun %90'ı ilaç olarak veya karaciğerde çok az miktarda metabolize edildikten sonra üre ile atılmaktadır [4]. Bu nedenle, oldukça geniş bir kullanıma sahip olan bu antibiyotikten kontrollü salım ile daha fazla yararlanılmak istenilmektedir.

Antibiyotik salım kinetiklerinin tasarımında, (toksik etki oluşturabilen) ani salım veya dirençli türlerin gelişmesi gibi birçok ciddi sonuçtan kaçınmak için dikkatli olunması gerekmektedir. Biyoaktif seramikler ve biyobozunur polimerler, umut vaat eden antibiyotik ilaç taşıyıcı sistemleri olarak tercih edilmektedir [6]. Hidroksiapatit, biyouyumlu ve biyoaktif bir biyoseramiktir [7]. Mevcut fizikokimyasal ve biyolojik

açıdan önemli özellikleri nedeniyle, ilaç taşıyıcı sistemi olarak düşünülmektedir [8]. HAP destekli ilaç taşıyıcı sistemleri, ilacın sabit, sürekli ve en az miktarda yan etki oluşturacak şekilde salınmasını sağlamaktadır [7].

Hidroksipropil metilselüloz (HPMC) ve mikrokristalin selüloz (MCC), ilaç katkı maddesi olarak kullanılan ve yaygın olarak tercih edilen önemli biyopolimerlerdir. HPMC, hidrofilik özellikli bir polimer olup birçok kontrollü salım sisteminde kullanılan; toksik özellik göstermeyen, kolay sıkıştırılabilen ve yüksek oranda şişebilen bir polimerdir [9]. Su ile temasında HPMC, hızla hidratlaşır ve tabletin etrafında jelatin bariyer tabaka oluşturur [10]. MCC, tabletlerde doldurucu olarak en çok tercih edilen yardımcı maddelerden birisidir. Doldurucu özellikteki maddeler, ilaç miktarının salım için yeterli olmadığı durumlarda tablet ağırlığını arttırma amaçlı kullanılmaktadır. Ancak MCC, sadece doldurucu özellik gösteren bir madde değildir. Aynı zamanda, kuru karışımlar için bağlayıcı özellikte olduğu da düşünülmektedir [11].

Kuru karışıma uygulanan basınç ile başarılı bir yığın granül oluşturmak, tanecikler arasındaki yapışabilme kuvvetine bağlıdır. Yapışma kuvvetleri, ürünün mekanik dayanımını geliştirip desteklemektedir. Eğer tanecikler birbirlerine çok yakın ise yüzey kuvvetleri (van der Waals, elektrostatik kuvvetler), tanecikler arası bağlarla etkileşmektedirler. Kuru karışım yönteminde, yüzey-kütle oranı artarken tanecik boyutunun azalması, uygulanan basınç ile sağlanmaktadır [12]. Yaş granülasyon yönteminde ise, bağlayıcı özellikteki bir çözelti kullanılarak taneciklerin bağlanması arttırılmaktadır. [13]. Bu bilgiler doğrultusunda, uygulanan her iki yöntem ile ilaç salım hızı azaltılarak, kontrollü salım hızı amaçlanmıştır. Yapılan çalışmaların ilaç salım mekanizmaları, Peppas eşitliği kullanılarak belirlenmiştir.

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmanın amacı, birçok doku enfeksiyonunun tedavisinde yer alan oldukça geniş bir kullanıma sahip olan sefazolin sodyum antibiyotiğinin yarılanma ömrünün çok kısa olması, vücutta proteinlere bağlanma oranın kısmen düşük olması ve kullanılmadan atılmasının yüksek olması nedeniyle, kontrollü salım sistemleri kullanılarak salımını yavaşlatmaktır. Enfeksiyonlu bir bölgenin tedavisinde, implant maddesi olarak biyomedikal uygulamalarda ve ilaç taşıyıcısı olarak kontrollü salım sistemlerinde yaygın olarak tercih edilen hidroksiapatit, yapılan çalışmada bölgesel salım sistemi

oluşturulması için kullanılmıştır. Hidroksiapatitin biyopolimerlerle desteklenmesiyle daha yavaş bir salım sistemi amaçlanmıştır. Kullanılan biyopolimerler hidroksipropil metilselüloz ve mikrokristalin selülozdur. HPMC, şişebilme yeteneği çok yüksek olan hidrofilik bir biyopolimerdir. Formülasyon içerisindeki miktarı, sulu ortamda şişerken oluşturduğu jel tabakasının kalınlığını değiştirmektedir. Bu etki ise sefazolin sodyum salım hızını değiştirmektedir. MCC, inert özellikli ve tablet formülasyon sistemlerinde ağırlıklı olarak doldurucu amaçlı kullanılan bir polimerdir. Formülasyondaki HAP, HPMC ve MCC miktarlarının, HAP destekli sefazolin sodyumun salım hızına etkisi incelenmiştir. Ayrıca, maddeler arasındaki bağ kuvvetinin arttırılması amacıyla yaş granülasyon yöntemi kullanılmıştır. HPMC katkılı matriks tabletlerin ilaç salım mekanizması Peppas eşitliğine kullanılarak belirlenmiştir.

1.3 Bulgular

Etkili şekilde kullanımının geleneksel yöntemlerle sınırlı olduğu sefazolin sodyumun etkin salımı, biyoaktif matriks yapıdaki Hidroksiapatit ile biyopolimer özellikli Hidroksipropil metilselüloz ve Mikrokristalin selüloz kullanılarak geliştirilmiştir. Şişebilme özellikli HPMC'nin tablet içerisindeki yüzdeliği arttırıldığında salım hızını yavaşlattığı gözlenmiştir. Ancak fazla miktarda HPMC kullanıldığında tablet bütünlüğü bozulmaktadır. Bu nedenle HPMC'nin tablet içerisindeki en uygun oranı belirlenmelidir. 400 mg ağırlığındaki bir tablet içerisinde olması gereken HPMC oranı %27,5 olarak belirlenmiştir. HAP katkılı toplam ağırlıkları 300 ve 400 mg olan tabletlerden ilaç salımı incelenmiştir. HAP katkılı 300 mg ağırlığındaki tabletlerden salınan ilaç hızının, HAP miktarının %8,33'den %33,33'e çıkarıldığında yakın değerlerde olduğu görülmüş; ancak HAP miktarının %50'ye çıkarılmasıyla ani salımın (burst effect) oluştuğu gözlenmiştir. HAP katılarak yapılan bütün çalışmalarda HAP miktarının, salım hızında bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür. Bunun nedeni ise HAP-ilaç etkileşiminin yetersiz kalmasıdır. HAP ile ilaç etkileşiminin arttırılması için yaş granülasyon yöntemi uygulanmıştır. Uygun bir bağlayıcı çözelti kullanılarak taneciklerin birbirlerine bağlanmaları sağlanmıştır. Bu yöntem ile yapılan çalışma, %12,5 HAP katkılı 400 mg ağırlığındaki formülasyon için tekrarlanmıştır. 400 mg ağırlığındaki tabletten 50 saatte %71,43 sefazolin sodyum salım değeri kaydedilmiştir. Aynı formülasyon, kuru karışımın doğrudan basılması yöntemi ile yapıldığında ise,

benzer yüzdelik salıma 24 saatten kısa bir sürede ulaşıldığı gözlenmiştir. Yaş granülasyon ile yapılan çalışma, HAP ile ilaç etken maddesinin etkileşiminin sağlandığını göstermektedir. HPMC katkılı yapılan bütün çalışmaların mekanizmaları değerlendirildiğinde normal olmayan taşınımın gerçekleştiği belirlenmiştir. İlaç salımı difüzyon, şişme ve erozyon ile gerçekleşmiştir.

BÖLÜM 2

KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Bir sistem içerisinden etken maddenin belirlenmiş bir hızla, istenilen sürede ve gerekli miktarda salımının sağlanabildiği yöntemdir. İlacın verilme yolları değiştirilerek veya hedeflendirilmenin yapıldığı sistemlere, kontrollü salım sistemleri denilmektedir. Bu sistemlerin en yaygın ve en eski uygulamaları ilaç taşınmasına yöneliktir [14].

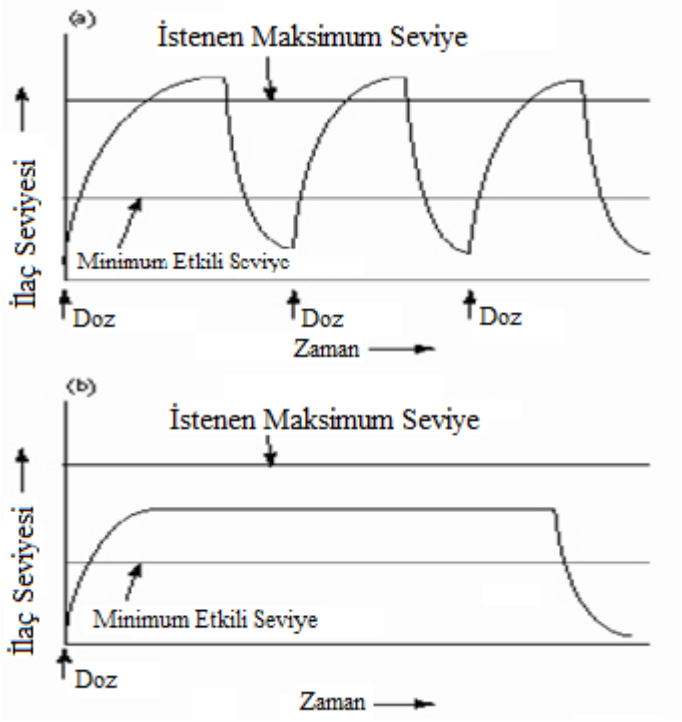
Kontrollü salım sistemleri; salınım profili ve biyolojik taşıyıcıların geçme kapasiteleri (taneciğin boyutuna bağlıdır), biyodağılım ve dayanıklılık (metebolizma) gibi ilacın birçok parametresini değiştirmektedir. Kısacası; ilacın farmakokinetik ve farmakodinamikleri formülasyonlarla değiştirilmektedir [15].

Kontrollü salım sistemlerinde amaç ilaç tedavisinin etkinliğinin geliştirilmesidir ve geleneksel salım sistemlerine göre birçok avantaj sunmaktadır [15], [16]**.** Geleneksel salım sistemleri ilacın taşınması için vücuda güvenildiği pasif sistemlerdir. İlaçlar pH değişikliklerine veya enzimatik parçalanmalara maruz kalabilirler. Bu nedenle, ilacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilmekte ya da toksik düzeye çıkabilmektedir veya bölgede uzun süre etkinliğini koruyamayabilirler [17]. Ancak kontrollü salım sistemlerinde terapötik aktivite arttırılırken yan etkiler azaltılmaktadır. Böylece tedavi boyunca gerekli olan dozaj miktarının azaltılması sağlanmaktadır [15]. Aynı zamanda dozlama aralığının da azaltması hastanın yaşam kalitesinin arttırmasına olanak sağlar [18].

İlaçların etki gösterebilmeleri için, önce etken maddenin taşındığı ve dozaj şekli adı verilen sistemlerden çıkmaları, daha sonra güvenli ve etkin olarak kana karışmaları, dokulara dağılmaları ve son olarak canlı dışına atılmaları gerekmektedir. Kana karıştıktan sonra dozun, etkili miktarın üzerinde ve toksik miktarın da altında olan bir

aralıkta (terapötik aralık) sürdürülmesi gerekmektedir. Alınan her doz ilacın, kanda kendine özgü yarılanma ömrüne göre bir doruk noktasına çıkmaktadır. Zamanla ise azalarak etkili miktarın altına inmektedir ve sonunda da vücuttan tamamen atılmaktadır. Geleneksel ilaç verme şekillerinde, etken maddenin etki yerini seçmesi veya kana kontrollü olarak verilmesi söz konusu değildir. Bu nedenle derişimler de dalgalanmalar olur ve bu dalgalanmaların giderilmesi için etken maddenin tekrardan verilmesi gerekmektedir [14], [19].

Şekil 2.1'de klasik ve kontrollü salım ile ilaç alımını takiben kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimi gösterilmektedir [20].



Şekil 2.1 Kandaki ilaç seviyesi a) Geleneksel salım sistemi b) Kontrollü salım sistemi

2.1 Kontrollü İlaç Salım Mekanizmaları

Kontrollü ilaç salım sistemleri etken maddenin salım mekanizmasına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Difüzyon Kontrollü Sistemler
   - Membran Sistemler (rezervuar)
   - Matriks Sistemler (monolitik)
2. Kimyasal Kontrollü Sistemler
   - Biyobozunur Sistemler

- Polimer Zincire Takılı Sistemler

3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler
   - Şişme Kontrollü Sistemler
   - Ozmotik Kontrollü Sistemler
4. Ayarlanabilen Sistemler
   - Dışarıdan Ayarlanan Sistemler
   - Kendi Kendine Ayarlanabilen Sistemler

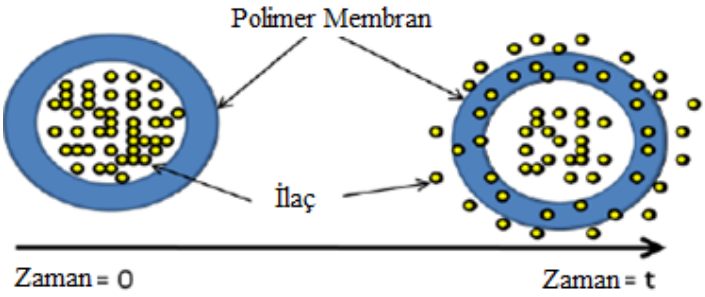
Yukarıda sınıflandırılmış sistemler aşağıda tartışılacaktır. Çoğu ilaç verme cihazları, kombine durumdadırlar [21].

2.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon kontrollü sistemlerde etken maddenin spesifik salım hız profili önceden programlanmıştır [22]. Bu sistemler de ilaç salımı suda çözünmeyen polimerden difüzyon yolu ile sağlanmaktadır. Difüzyon polimer matriksin gözeneklerinde ve polimer zincirleri arasındaki geçişlerde olmaktadır [21].

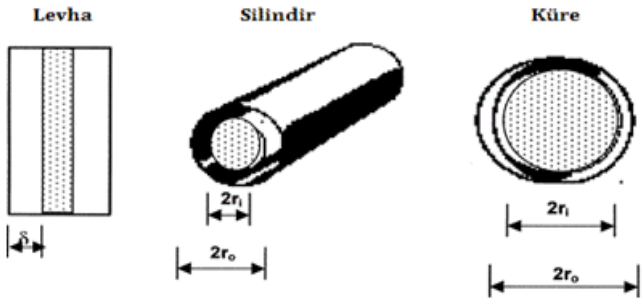
2.1.1.1 Membran Sistemler

Bu sistemlerde ilaç polimerik bir membran ile kaplanmıştır ve salım hızı etken maddenin dağılma ve difüzyon katsayıları ile membranın kalınlığı belirlenerek tahmin edilmektedir [3], [18], [23]. Şekil 2.2'de membran sistemlerin gösterimi yer almaktadır [3].



Şekil 2.2 Membran sisteminden ilaç salımının şematik gösterimi

Membran sistemler, ilacın polimerik membran ile çevrelendiği, oyuk cihazlardan oluşmaktadır. Bu cihazlar Şekil 2.3'te şematik olarak gösterilmiştir [21].



Şekil 2.3 Membrandan difüzyon kontrollü salım cihazlarının şematik gösterimi

Rezervuar yani ilacın taşındığı depo bölümünün doygun halde bulunması, membrandaki ilacın sabit bir konsantrasyon da kalmasını sağlamaktadır. Bu şekilde, ilaç akış hızı sabit tutulur ve sıfırıncı dereceden salım gerçekleştirilir. Sıfırıncı dereceden salım kinetiğine sahip olması farmasötik açıdan bu sistemlerin en büyük avantajıdır [16], [24].

Membrandan ilaç salım sistemleri bazı dezavantajlara sahiptir. Bunlardan ilki, etken maddenin membran yüzeyinde biriktiği zaman uzaklaştırılmasının çok yavaş olmasıdır. Bu durum membran yüzeyindeki konsantrasyonun zamanla artmasına neden olmaktadır. Sudaki çözünürlüğü düşük olan etken maddeler, membran yüzeyindeki konsantrasyonlarının doygunluk konsantrasyonuna ulaşması ile difüzyonu durdurmaktadırlar. Difüzyon işleminin durması ile salım, çözünme ortamının membran yüzeyinde biriken maddeleri uzaklaştırma hız kontrolü ile sağlanmaktadır. Ek olarak, doygunluk konsantrasyonuna ulaşan membrandan etken maddenin hızla çözünme ortamına geçmesi bir diğer problemdir. Gerçekleşen bu olaya ise, ani ilaç salımı denilmektedir. Ani salım çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunlar; etken maddenin membran içindeki konsantrasyon artışına, membrandaki birikme süresine ve membran kalınlığıdır [22].

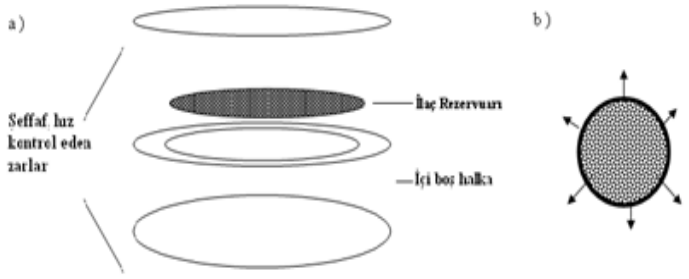
Membran sistemlerininin bir diğer dezavantajı ise, genellikle vücutta bozulmamalarıdır. Bu nedenle deri altı implantasyon şeklinde kullanılan ilacın salımı tamamlandıktan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekmektedir [24]. Genellikle insülin vb. gibi büyük moleküllü ilaçların uzun süreli salımı için uygun değildir [22]. Membran da oluşabilecek yırtılmalar veya çatlatlar, ilacın aşırı miktarda yüklenmesine neden olmaktadır [24], [25].

İlaç taşınım metotlarında ilaçta meydana gelen kayıp membran sisteminin daha az öne çıkmasını sağlamıştır. Ancak yine de günümüzde çok sayıda ticari uygulaması da vardır. Norplant® olarak bilinen doğum kontrol ilacında levonorgestrel'in (LNG) sürekli

salımı membran sistem ile sağlanmaktadır. Norplant® sistemi her kapsülde 36 mg LNG içeren altı kapsülden oluşmaktadır. LNG gebeliği engelleyen etkili bir haptır ve 20 yıldır oral mini ilaç olarak alınmaktadır. Norplant® sisteminde, LNG hormonu kolun üst kısmına intradermal olarak implante edilen silicon membran ile kapsüllenmiştir. Membran sisteminin bu çeşidi, LNG'nin etkili sürekli salımının 5 yıla kadar sürdürüldüğünü göstermiştir. 1990 yıldan itibaren Amerika Birleşik Devleti'nde kullanımı onaylanmıştır [16], [25].

Ticari adı Ocusert olan ürün, körlüğe neden olan glokom hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. İçerdiği pilokarpin isimli etken maddenin salımı membran sistemden sağlanmaktadır. Gözün alt boşluğuna yerleştirilerek kullanılan Ocusert, uzun süreli sabit bir hızda pilokarpin salmaktadır. Şekil 2.4 a'da Ocusert'in şematik görünümü, Şekil 2.4 b'de ise ilacın polimer zardan difüzyon ile salındığı sistem görülmektedir [25].

Doksurubisin gibi kanser önleyici ilaçların verilişi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Doksurubisin bozunmayan mikrokapsüllerle kaplanmıştır. Biyobozunur polimer matrikslerle doksurubisin kaplandıktan sonra yapılan çalışmalar karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışma, biyobozunur polimerlerin herhangi bir zararlı reaksiyona neden olmadığını ve ilaç salımından sonra vücutta kalmamasının daha tercih edilebilir olduğunu göstermiştir [25].



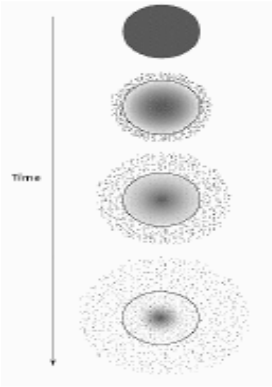
Şekil 2.4 a) Ocusert'in şematik görünümü b) İlacın polimer zardan difüzlendiği rezervuar

2.1.1.2 Matriks Sistemler

Etken madde polimer matriks içerisinde homojen olarak dağıtılmış veya çözündürülmüş ise bu sistemlere matriksten salım sistemleri denilmektedir [18], [23].

Matriks (monolit) cihazı, rezervuar cihazından daha yüksek başlangıç salım hızı vermekte ve hemen hemen sabit bir hızda salım yapabilmektedir. Monolitik dağılım

cihazı, hız sınırlayıcı polimer matrikste dağılmış katı ilaç içerirken; monolitik çözelti cihazı, polimer içerisinde ilaç çözeltisi içermektedir [21]. Şekil 2.5'te dağılmış ilaçlar içeren matiks cihazların şematik gösterimi verilmektedir [20].



Şekil 2.5 Matriks cihazlardan kontrollü ilaç salımı

İlaç salımı, matriks sistemi veya sulu gözeneklerin içerisinden difüzyon ile kontrol edilmektedir. Matriks cihazlar yüzeyden ani bir salım davranışı göstermektedir. Derindeki bütün ilacın yüzeye difüze olması gerekmektedir. Ancak, zaman ile ilaçtaki salım hızı azalmaktadır. Bu azalma mesafe ve zaman arasındaki karesel ilişkinin önem kazanmasına neden olmaktadır. Bu etki düzlemsel bütünlük olarak ortaya çıkmaktadır. Silindirik veya küresel gibi daha önemli yapılarda, yüzeyden uzaklaştıkta ilaç miktarında azalma söz konusu olmaktadır. Bu geometrik faktör büyük ölçüde kama, koni ve küre kaplanması ile sıfırıncı dereceden salım yapılmasını sağlayabilir, ancak bu tür sistemlerin üretilmesi kolay değildir [16].

2.1.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemleri, sulu bir ortamda aşağıdaki mekanizmaların bir veya birden fazlası tarafından gerçekleşmektedir:

i) Polimer sistem içeren bir ilacın kademeli olarak biyobozunması

ii) Polimer sistemine bağlanmış ilacın içindeki kararsız bağların biyobozunması

iii) Enjekte edilebilen ve biyolojik olarak bozunabilen mikrotaneciklerden ilacın difüzyonu [21].

Kimyasal kontrollü salım, salınan molekülün tanımlanması için taşıyıcı matriksin içinde oluşan reaksiyon ile gerçekleşmektedir. Bu sistemlerde, polimer ile etken madde

arasında gerçekleşen tersinir veya tersinmez reaksiyonların sonucunda hidrolitik veya enzimatik yolla polimer zinciri parçalanmaktadır [26].

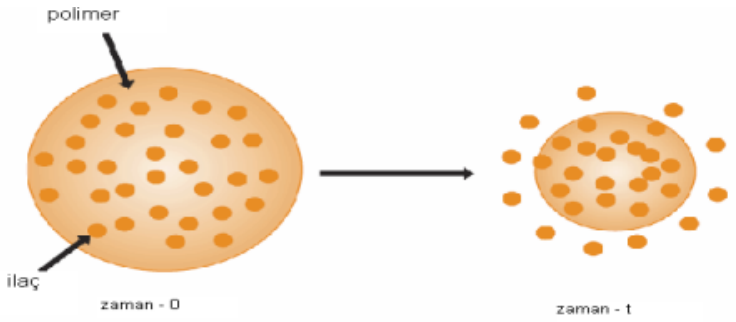
Kimyasal kontrollü sistemler, biyobozunan sistemler ve polimer zincire takılı sistemler olmak üzere sınıflandırılmaktadır [18].

2.1.2.1 Biyobozunur Sistemler

Biyolojik olarak bozunabilen sistemler, vücutta küçük parçalar halinde bozunarak ilacı kontrollü bir biçimde salabilen polimerlerden oluşmaktadır [27].

Bu sistemler de polimerler taşıyıcı olarak kullanılmaktadır ve membran veya matriks sistemlere benzemektedirler. Ancak ilacın çevrelendiği zarın veya ilacın dağıtıldığı matriksin biyobozunur yapıda olması, bu sistemlerin en büyük farkıdır [28].

İlaç salımı gerçekleşirken ilaç ile polimer arasındaki kararsız bağın yüzey alanı veya yüzey aktifliği sabit tuttulduğu zaman sıfırıncı dereceden salıma ulaşılmaktadır [27]. Ayrıca biyobozunur polimerlerin biyolojik olarak kabul edilebilir moleküllere ayrışabilmektedir. Böylelikle, metabolize olup vücuttan atılabilmektedir [20]. Taşıyıcı olarak vücuda enjekte edildiğinde, cerrahi müdahaleye gerek duyulmamasına olanak sağlamaktadır [28], [29]. Ancak parçalanma ürünlerinin de tolere edilebilecek düzeyde yan etki oluşturması gerekmektedir. Çünkü biyobozunma birçok faktörden etkilenmektedir. İstenen ve istenmeyen parçalanma ürünlerin bozunmaya etkisi olup olmadığı test edilmelidir. Şekil 2.6'da biyobozunan sistemlerde ilaç salımı gösterilmektedir [20].



Şekil 2.6 Biyobozunan sistemden ilaç salımı

İlaç salımı yüzeyin yavaş çözünmesi veya aşınması sonucu gerçekleşmektedir. Etkin maddenin çözünme hızı sistemin yüzey alanına bağlıdır. Dolayısıyla sabit bir salımın olması için sindirim kanalından geçiş sırasında sistemin şeklini koruması, aşınmaya

uğrayan yüzey alanının değişmemesi gerekmektedir. Oysaki sistem sürekli azalmaktadır, örneğin tablet giderek küçülmektedir. Yüzey alanındaki küçülmeyi en aza indirmek için geometrik şeklinin uygun seçilmesi gerekmektedir. Yüksekliği az, çapı geniş olan disk veya levha şeklindeki sistemler bu amaca uygundurlar. Avantajları nedeniyle mikropartiküler sistemler tercih edilmektedir [22].

Polimerlerin bozunması 3 adımda olmaktadır: hidratasyon, dayanım kaybı ve kütle kaybıdır. Polimerlerin hidratasyonu polimerin hidrofilik özelliğine bağlıdır. Hidratasyon ile ikincil ve üçüncül yapıların kararlı van der Waals ve hidrojen bağları ayrılmaktadır. Polimer zincirleri arasındaki etkileşim güçlü ise suda çözünmez. Hidratasyon sırasında ve sonrasında, polimer zincirleri suda çözülebilebilir veya kimyasal veya enzim katalizörleri ile hidroliz olarak polimer omurgası ayrılabilmektedir. Bu da polimer yapısının güç kaybetmesine neden olmaktadır. Polimer zincirlerindeki ayrılmalar arttıkça kütle kaybı da artmaktadır. Sonuç olarak, düşük molekül ağırlıklı bozunma ürünlerinin oluşmasına ve vücut sıvısında çözünüp vücuttan atılmasına olanak sağlamaktadır [30].

Biyobozunur sistemlerde, polimerlerin aşınma hızı ilaç salım kinetiğini belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bozunma hız polimerlerin molekül ağırlıklarına, uç gruplarına, monomer bileşimine ve kristalliğine bağlıdır [31].

Bu sistemlerde polimerin aşınmasının sebebi hidrolitik veya enzimatik olarak kararsız bağların var olmasıdır. Polimer matriks aşınmaya uğrarken, ilaç salınmaktadır. Aşınma, yüzey aşınması veya kütlesel aşınma şeklinde gerçekleşmektedir [21]. Şekil 2.7'de biyobozunur mikrokürenin kütlesel aşınması ile ilaç salımı gösterilmiştir [29].



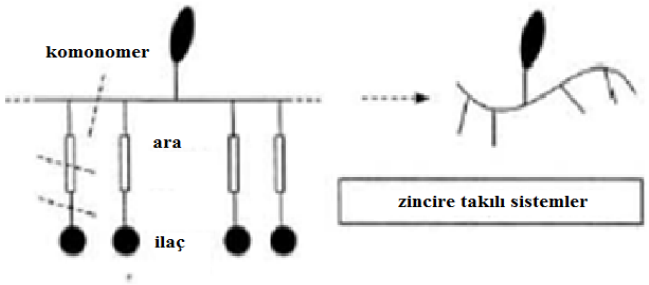
Şekil 2.7 Biyobozunur mikrokürenin kütlesel aşınması ile ilaç salımı

Biyobozunur sistemlerde kullanılan polimerler, kimyasallar (su) ya da biyolojik maddeler (enzimler) ile karşılaştıklarında yıpranır veya bozunurlar. İlaç salım sistemi olarak kullanılan en önemli dört biyobozunur polimer; polilaktik asit, polilaktik glikolik

asit, polianhidrit, poliortoester ve polifosfoester'dir [18], [31]. Vücutta aşınan bu polimerlere, vücutta parçalanan veya vücutta absorbe olan polimerler de denilebilir [24].

2.1.2.2 Polimer Zincire Takılı Sistemler

Bu sistemler de polimerlerin hidrolize edilebilir taşıyıcılar olarak etkili olabilmesi için asılı aktif bölgelere sahiptir. Asılı aktif bölgelere karboksil, hidroksil, amino, sülfat ve fosfat gibi foksiyonel gruplar hidroliz edilebilir bağ oluşturmak üzere biyoaktif bileşiğin fonksiyonel gruplarıyla reaksiyona girebilmektedir. Hidrozil edilebilir bağ polimerin asılı grubu ile reaktif bileşik arasında doğrudan oluşabilir [32]. Şekil 2.8'de polimer zincire takılı sistem gösterilmiştir [33].



Şekil 2.8 Polimer zincire takılı sistem gösterimi

Bu sistemlerde, bir polimer zincirine kimyasal olarak bağlı olan ilacın salımı, aralarındaki bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile gerçekleşmektedir. İlaç salım hızı, hidroliz hızı ile kontrol edilmektedir [21].

Polimer zincire takılı sistemler de ara boşluklar, ilaç ile ana zinciri birleştirerek sterik olarak hidrolizi kolaylaştırmak ve grupların salımı veya özel bölgede enzimasyonun oluşmasına izin vermektedir. Orjinal polimerik taşıyıcıların suda çözülebilir ve temizlenebilir olması gerekmektedir [33].

Bu tür polimer-ilaç bileşimleri, zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini artırmak veya ilacı belirli hücre veya organlara hedeflemek amacı ile kısa süreli (bir kaç saat) uygulamalarda kullanılmaktadır [26].

Bu sistemlerde doğal polimerlerin (nişasta, kitosan, vb.) yanı sıra, yapay polimerler (polilisin ve 2-hidroksipropilamide kopolimerleri) de ilaç taşıyıcısı olarak

kullanılmaktadır. Bu polimerlerin yapısı, belirli bir doku benzerliği elde etmek üzere, şeker tortuları veya sülfonil birimlerinin katılması ile modifiye edilebilmektedir [21].

Birçok anti kanser ilaçları sitotoksik yani hücre içi öldürücü ilaçlardır. Normal hücreleri olası yan etkilerden korumak için sadece etkili bölgede salınması gerekmektedir. Polimerler, anti kanser ajanlarının zayıf taşınıp hedeflendirmesinin olmamasından doğan zararların, etkilerin azaltılmasında umut verici olabilir [21].

Kanser kemotoropisinde terapötik model olarak kullanılan, SMANCS; poly(stiren-ko-maleik asit/anhidrit) (SMA) ile antitümör protein neokarzinostatinin (NCS) birleşmesinden oluşmaktadır. Her iki yapı amid grupları ile kovalent bağlıdır. NCS'nin büyük toksititeye sahip olması (en çok kemik iliğine baskı yapması) ve in vivo olarak çok kısa bir yarı-ömrü olması en önemli sınırlamalarıdır. Bu amaçla, poli (stiren-ko-maleik asit/anhidrit) NCS'nin değiştirilmesi için uygulanmıştır. SMANCS tümörlü dokudan normal dokuya göre daha yüksek birikim sağlayarak, immünolojik problemler ve biyolojik değişime karşı etki önlenmektedir. Bu sistem yağlı formülasyonlar elde etmek için lipitler SMANCS ile birleştirilerek daha da geliştirilmiştir [34].

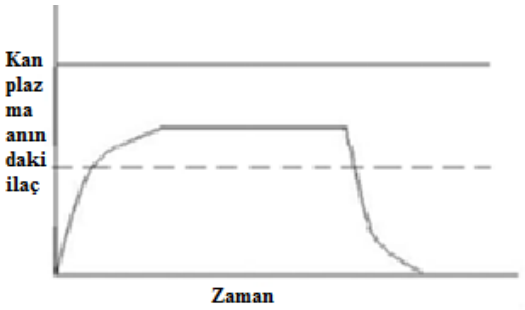
2.1.3 Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Bu sistemlerde ilaç salım hızı suyun cihaz içerisine girişi ile kontrol edilmektedir [22]. Bu sistemler, şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır [31].

2.1.3.1 Ozmotik Sistemlerden İlaç Salımı

Bozulma, bölünme veya difüzyon temelli sistemlere alternatif olarak, ozmotik basınç ve membranın geçirgenliği ile sıfırıncı dereceden salımın sağlandığı sistemlerdir. Etken maddenin etrafı yarı geçirgen bir membran ile kaplıdır. Bu membrana su girişi ile ilaç çözeltisi veya tanecikler membranda var olan küçük delikten dışarıya pompalanmaktadır [16], [32], [35].

İlaç konsantrasyonu doygunluk konsantrasyonunun altına düşene kadar sabit hızla salım sağlanmakatadır. İlk ve son fazlar hariç ilaç salım hızı sabittir [16], [35]. Şekil 2.9'da ozmatik pompalardan ilaç salımının zamanla kan plazmasındaki değişimi göstermektedir [15].

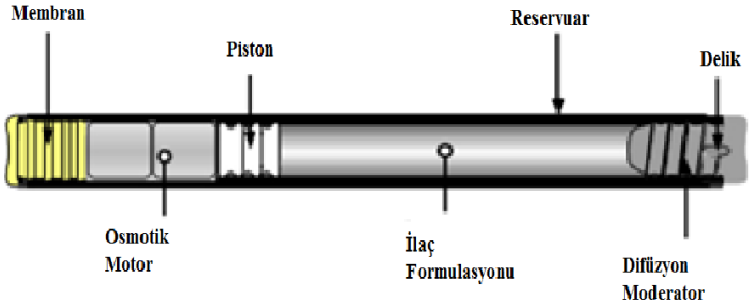


Şekil 2.9 Ozmotik pompalardan ilaç salımının zamanla kan plazmasındaki değişimi

Ozmotik pompaların birçok formu literatür de sunulmaktadır. Ancak genellikle oral ve implante sistemler olarak ikiye ayrılmaktadır [36].

(i) İmplante Edilebilen Ozmotik İlaç Salım

Parental olarak uygulanan DUROS®, hedeflenen bölgeye sistematik olarak taşınması geliştirildikten sonra ilaç salımını günlerden bir yıla salınmasını sağlamaktadır. İmplantasyon uygulamalarında kolun üst kısmı tercih edilmektedir. Dokudaki su ile osmotik sistem arasında, ozmotik gradyanı sabit tutmak için özellikle aşırı miktarda NaCl ile formüle edilmektedir. Böylelikle, NaCl taşınım süresi boyunca sistemde bulunup ozmotik gradyanın sabit tutulmasını sağlamaktadır. Şekil 2.10'da implante edilen (Duros) ozmotik sistem şematik olarak gösterilmiştir [37].



Şekil 2.10 Duros'un kesitsel görünüşü

(ii) Oral Yolla Kullanılan Ozmotik Pompalar

Adalat OROS bu sisteme örnek verilmektedir. Tablet şeklinde oral yolla alınan OROS, 24 saat boyunca kontrollü olarak salınmaktadır. Sistem de nifedipine ozmotik pompa gibi davranır. Tablet sert, su geçirgen ile kaplanmıştır ve lazer ile birkaç tane açılmış deliğe sahiptir. Tablet vücut içerinde ilerlerken, tablete giren suyun ozmotik basıncı aktif ilacı açıklıdan dışarı itmektedir. Öncelikle OROS taki etkin madde salınır, geri kalanlar ise dışkı ile atılır [15].

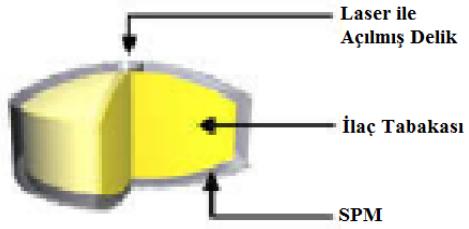
Oral yolla ozmatik pompalar üç grupta toplanmaktadır.

1- Tek çekirdek ozmotik pompalar
2- Çok tabakalı ozmotik pompalar
3- Kapsüllenmiş ozmotik pompalar

Her grup kendi içerisinde başka dallara ayrılmaktadır. Ancak bu kısım da genel olarak her grup ile ilgili bilgi verilmektedir.

- Tek Çekirdek Ozmotik Pompalar

Basit ozmotik pompalar: Açıklığa sahip yarı geçirgen bir membran ile kaplanmış tablet çekirdeğini içermektedir. Çekirdek tablet iki tabakaya sahiptir. Birinci tabaka etken maddeyi içermektedir ve aktif tabaka olarak bilinmektedir. İkinci tabaka ise ozmotik ajanı yani itici tabakayı içermektedir. Yarı geçirgen membrandan su girişi ilacın çözünerek süspan olmasına neden olmaktadır [32]. Şekil 2.11'de basit ozmotik pompa gösterilmektedir [38].



Şekil 2.11 Basit ozmotik pompa gösterimi

Tablet çekirdek bileşiminin salım kinetiğine birincil etkisi vardır. Tablet çekirdeğinde ozmotik basınç ile ilacın yoğunluğu en yüksek seviyede tutulmalıdır. Eğer ilaç önemli bir ozmotik basınca sahip ise, metformin hidroklorür gibi, tek bileşenli ozmotik tabletler kullanılabilir ve ilacın %75 ile 90'nı sabit bir şekilde taşınabilir. Bu durumda bile tekli ozmotik ajanları veya şeker karışımı tablet çekirdek kompozisyonuna ilave edilebilir. [38].

Tabletteki açıklığın delinmesinde çeşitli teknolojiler el ile delme, lazer ile delme veya diş açma tekniklerinin kullanımı geliştirilmiştir [38].

- Çok Tabakalı Çekirdek Ozmotik Sistemleri

Çok tabakalı tasarımlar da iki temel tasarım geliştirilmiştir. İtme-çekme ve itme-yapışma ozmotik pompalarıdır. Bu sistemlerde iki veya üç tabakalı tablet çekirdeği oluşturulmaktadır. İlaç lazer ile delinmiş bir delikli yarı geçirgen membran ile

kaplanmıştır. İtici tabaka olarak adlandırılan, şişme kaynaklı oluşan hidrodinamik basınç ilaca alttan baskı yaparak açıklıktan dışarı doğru akmasına izin vermektedir. Uygun membran kullanılarak %30'a kadar ilaç yüklemesi ile salım, 4 saatten 24 saate kadar uzatabilmektedir. Bu şekilde sıfırıncı dereceden salım da elde edilir [38]. Şekil 2.12'de itme-çekme ozmotik sistemlerden ilaç salımı gösterilmektedir [39].



Şekil 2.12 İtme-çekme ozmotik sistemlerden ilaç salımının gösterimi

Ozmotik sistem teknolojisi itme-çekme sisteminin ilave olmasıyla daha da kuvvetlenmiştir. Basit ozmotik sistemlerde olduğu gibi itme-çekme sistemlerinden salım gastronitestinal kanalın hareketinden ve pH'sından bağımsızıdır [35].

COER-24 veya itme-yapışma (push-stick) ozmatik pompalar gibi daha karışık tasarımlar, yüksek miktarda ilaç taşınması için geliştirilmiştir. COER-24 özellikle verapamilin taşınması için tasarlanmıştır. 2 saat gecikmeden sonra ilaç salımının sürekli olması sağlamıştır. Uyarlanmış Metilfenidat'ın (Concerta^{TM}) son derece kontrollü plazma profili vermektedir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozuklığu olan çocukların okul saatlerinde ilacı taşımasına da izin verilmiştir [38].

- Kapsüllenmiş Ozmotik Sistemler

İlaç farmakokinetii araştırmaları bölgesel ilaç taşınması için geliştirilmiş sistemlerdir. Örneğin, Chronset^{TM} ozmotik pompaları muko yapışkan taneciklerin içerdiği peptitleri veya proteinleri salan darbe taşınım sistemleri olarak tasarlanmıştır. Osmet^{TM} küçük ozmotik pompa olarak geliştirilmiştir. İlacı kalın bağırsakta 8 saat boyunca vermiştir [38].

Ozmotik pompa sistemlerin en büyük avantajı, suyun girişine bağlı biri sisteme sahip olmasıdır. Çünkü insan vücudunun %70'i sudur ve sabit salım hızına bu sistem ile ulaşılmaktadır. Salım hızı ozmotik ajanın miktarı, yarı geçirgen membranın kalınlığı ve yüzey alanı ve membrandaki deliğin çapı değiştirilerek kontrol edilmektedir [28], [32].

Bu sistemin sağladığı birçok avantajının yanında, membran da oluşabilecek bir parçalanma yüksek dozda ilacı bir anda verilmesine neden olabilir [33].

2.1.3.2 Şişme Kontrollü Sistemler

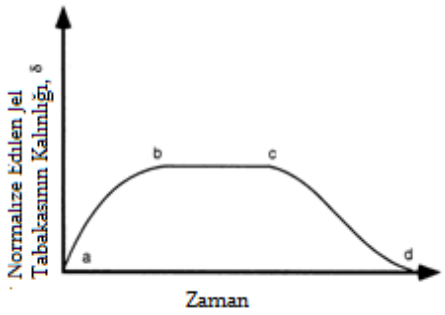
Eğer membran yüksek molekül ağırlıklı suda çözülebilen polimer içeriyorsa, ilk olarak jel halinde şişer ve ilaç salımı jel içerisinden gerçekleşmektedir. Başlangıçta jel tabakasının kalınlığı şişmeden dolayı zamanla artar fakat sonra polimer zincirlerin bozulma ve serbest kalmasından dolayı azalmaktadır. Ara zamanlarda, jel tabakası yaklaşık olarak sabit bir kalınlığa ulaşır ve nispeten sabit hızda salım gerçekleşmektedir [16].

Şişme kontrollü salım sistemleri genel anlamda oda sıcaklığında ve vücut sıcaklığında camsı polimerlerdir. Cam tarafından su girişi başlangıçta engellenir, ancak daha sonra su yüzeydeki boş hacimlere girmektedir. Camsı polimer su ile daha uyumlu bir yapı oluşturarak, şişmektedir. Suyun daha da ilerlemesine izin verildiği zaman içteki kuru tabaka ve şişmiş bir dış tabaka ayrımı gözlenmektedir. Sıklıkla şişme camdan plastikleşmeye doğru olmaktadır. [16]. Eğer ilaç cam içinde sıkışmış ise polimer şiştiği zaman salınabilir ve eğer ilaç yumuşamış matrikste suyun girişinden daha hızlı yayılıyor ise salım şişme ile kontrol edilmektedir. Bu şartlar altında, şişme, polimer zincirlerin bozulması ve ilaç salımı eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir [15].

Şişebilen matriks tabletler su tarafından aktifleşmektedir. İlaç salım kontrolü su, polimer ve ilaç arasındaki etkileşime bağlı olmaktadır. Matrikse su girişi ilk olarak polimerin şişmesine ve polimerin bozulmasını sağlamaktadır. Suyun varlığı camsı-plastik sıcaklığını, örneğin HPMC için 184˚C'den 37˚C'ye, düşürmektedir. Plastik (jel tabakası) faz camsı polimerin dönüşümü hızlandırmaktadır. Polimer zincirlerin artan hareketliliği çözünmüş ilacın taşınmasını sağlamaktadır [40].

Jel tabaka kalınlığı suyun nüfuzuna, serbest zincirin olmasına, polimer ve ilacın sudaki taşınmasına bağlıdır. Başlangıçta suyun nüfuzu hızlı olur ve bozulan zincirlerin yerini hızlı bir şekilde kalın jel tabakası alır. Fakat suyun nüfuzunun yavaş olması halinde ilacın difüzyonu artmaktadır. Jel tabakasında ise az değişiklik gözlenmektedir. Çünkü suyun girişi ile polimerin serbest kalma hızları hemen hemen aynıdır. Bu nedenle, şişebilen matriks tabletlerde jel tabakanın kalınlık dinamikleri Şekil 2.13'te gösterildiği gibi üç belirgin bölgeye ayrılır. Suyun girmesi en hızlı olayları gerçekleştirir (Şekil

2.13a, b) ve zincir bozulma hızının nufüz etme hızına eşit olduğu zaman sabit salım hızı sabit olarak devam etmektedir (Şekil 2.13b, c). Bütün polimerlerin jel tabakada bulunması ile salım düşmektedir (Şekil 2.13c, d) [40].



Şekil 2.13 Şişebilen matriks tabletlerin zamanla jelleşme kalınlığının gösterimi

Eğer şişen aygıt gastrik (mide) uygulamasına yönelik ise, aşırı miktardaki gastrik basınçlarına karşı dirençli olmak için tam şişmiş durumunda mekanik açıdan güçlü olmak zorundadır. Aygıt ilaçlar ve yiyecekler ile uyumlu olmalı, gastrik değişiklerini kaldırmalı (pH, büzülme ve genişleme kuvvetleri, sıcaklık, su içeriği, yiyecek içeriği) ve aynı zamanda uygun bir şişme boyutuna ulaşabilir olmalıdır. Şişebilen aygıtlar ya kendiliğinden şişebilirler veya şişebilen maddeler içerebilirler. Şişebilen aygıtlar diyete yardımcı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca mide ve sindirim yolunda bölgesel tedavinin kontrollünün sağlanmasında da kullanılmaktadır [41]

Tipik mide de şişebilen platform tasarımı Şekil 2.14'te gösterilmektedir. Platform süper gözenekli hidrojel hibritleri ile ortamda hızlı şişebilme yeteneğine sahip olmasına dayanmaktadır. Mekanik açıdan oldukça güçlü olan yapı, zamanla polimere, işlem yerinin zorluğuna, şişebilme maddelerine ve beslenme durumuna göre zayıflayacaktır [41].



Şekil 2.14 Genel şişebilen aygıtları içeren ilaç taşıma sistemi

Şişebilme özelliğine dayalı, Geomatrix adlı ticari bir ürün şişebilen bir polimerde dağıtılmıştır. Polimer kısmen su geçirmeyen bir polimer ile kaplanarak, salım kontrolü su geçirmeyen bölge ve şişme boyunca moleküler değişiklik ile sağlanmıştır [33].

2.1.4 Ayarlanabilen Sistemler

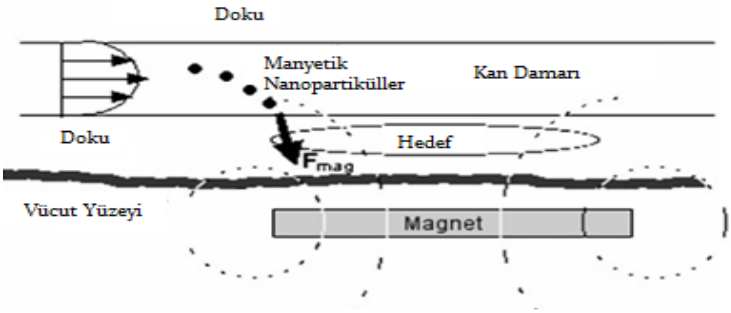
Cevap veren polimerik taşıyıcı sistemler açık ve kapalı çevrim sistemleri olarak sınıflandırılırlar. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, açık çevrim sistemleri darbe veya dışarıdan ayarlanabilen; kapalı sitem kendiliğinden ayarlanabilen sistemler olarak bilinmektedir. Dıştan kontrollü cihazlar da örneğin magnetik, ultrasonik, termal ve elektrik gibi dışarıdan bir başlatıcıya başvurulmaktadır. Kendiliğinden ayarlanabilen sistemlerde ise dışarıdan bir müdahaleye gerek duyulmadan geri besleme ile salım hızı kontrol edilmektedir. Salım kontrol mekanizmaları gibi kendiliğinden ayarlanabilen sistemlerde pH'a duyarlı polimerler, enzim-sübstrat reaksiyonları veya pH'a duyarlı ilaç çözünürlüğü gibi çeşitli yaklaşımlar kullanmaktadır [42].

İdeal ilaç taşınım sistemlerin de ilaçlar isteği karşılayabilmelidir. Bu amaç ile araştırmacılar, karşılık verebilen ilaç taşıma sistemlerinde dışarıdan veya içeriden sistemi uyararak kontrol altına almayı incelemişlerdir. Sıklıkla bu uyarmalar ile aktif bileşiğin salım kontrolü, polimer bozulması veya şişmesi ile sağlamaktadır [33].

2.1.4.1 Dışarıdan Ayarlanan Sistemler

a. Manyetik Kontrollü Sistemler

Manyetizmanın canlı organizmalara büyük etkisi vardır. Kandaki hemoglobinin taşıdığı demir proteini manyetiktir. İnsanlar ve havyanlar da dâhil olmak üzere bütün canlı organizmalar da manyetik alıcılar gibi davranan manyetik reseptörlerin varlığı kanıtlanmıştır. Manyetizm ve manyetik malzemelerin sağlık ve biyolojik uygulamalarında güçlü bir rol oynadığı bir gerçektir. İnce tanecikler ve manyetizmanın biyoloji alanında birleştirilmesi, hücre gen ayrımı, ilaç taşıma ve manyetik hücre içi hipertemi kanser tedavisinde yararlı olduğu bulunmuştur. Hedeflenen bölgeye ilk önce manyetik taşıyıcı yerleştirilir ve terapötik madde manyetik taşıyıcının enzimatik aktivite veya fizikyolojik koşulların (pH, ozmolarite ve sıcaklık) değişmesi ile uyarılarak salınır. Ve ilacın hedef doku tarafından daha fazla alınmasını sağlanır [9]. Şekil 2.15'de manyetik bazlı ilaç taşıma sistemi şematik olarak verilmiştir [43].



Şekil 2.15 Manyetik nano-tanecik yapılı ilaç taşınım sisteminin gösterimi

b. Ultrasonik Sistemler

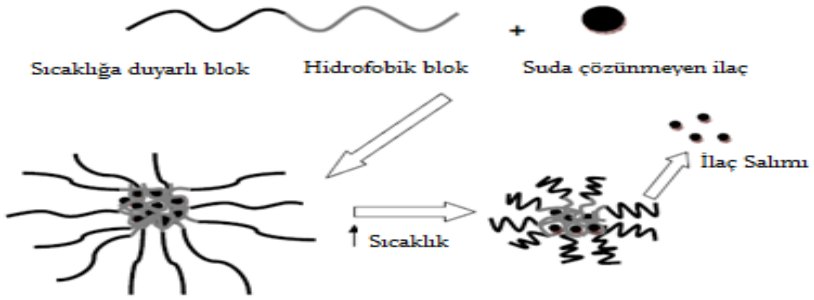
Ultrason insanların işitebildiği frekans (20 kilohertz) ve üzerinde basınç dalgalarının iletimidir. Bu dalgalar yansıyabilir, kırılabilir, odaklanabilir ve emilebilir. Ultrason enerjisinin vücut içerisindeki emilimi diğer elektromanyetik ışınımlara göre daha düşüktür. Bu nedenle vücudun derinlerine nüfuz etmesi ilaç tedavisi için kullanılmasını sağlamıştır. İlaç taşıyıcısı olarak kullanılan ultrason, birçok avantaj sunmaktadır [44].

c. Sıcaklığa Duyarlı Sistemler

Sıcaklık, ilaç salım sistemlerinde kullanılan en yaygın uyarıcı sinyaldir. Sıcaklığın bir sinyal olarak kullanılması, gerçek vücut sıcaklığının patojenler (hastalık mikrobu) ve projenler (ateş yükseltici) varlığında fizyolojik değerinden (37°C) sapması gerçeğine dayandırılmaktadır. Bu sapma, sıcaklığa duyarlı ilaç salım sistemlerinden (ateşten kaynaklanan hastalıklarda) tedaviye ait etken maddelerin salımı için yararlı bir uyarıcı olabilmektedir. Sıcaklığa duyarlı ilaç salım sistemleri, bu amaçla polimerlerin çeşitli özelliklerini kullanmaktadır. Çevre-duyarlı sistemlerde en yaygın olarak kullanılan polimerler, ortam sıvısının sıcaklığına bağlı olarak şişebilen veya büzüşebilen, sıcaklık-duyarlı hidrojellerdir [21].

Uyarılara yanıt veren polimerik sistemlerde sıcaklığa duyarlı polimer ve hidrojeller yaygın olarak kullanılmaktadır. Sıcaklığa duyarlı polimerleri farklı kılan özelliği kritik çözelti sıcaklığının olmasıdır. Bu sıcaklıkta polimer fazı ve çözelti bileşimlerine göre kesikli değişmektedir. Eğer polimer çözeltisi özel sıcaklığın altında tek fazlı ise yani ısınma ile polimer çözünmüyor ise, düşük kritik çözelti sıcaklığına sahiptir. Genellikle birçok polimerin çözünürlüğü sıcaklık ile artmaktadır. Ancak düşük kritik çözelti sıcaklığına sahip polimerin durumunda, çözünürlük sıcaklık artarken azalır ve bu

nedenle hidrojeller polimerlerin küçülmesini sağlamaktadır. Hidrojeller polimerlerden yapılmıştır ve sıcaklık artışıyla küçülmeleri polimer yapısının daha da güçlenmesini sağlamaktadır. Şekil 2.16'da sıcaklığa duyarlı polimerik miselin yapısı ve ilaç salımı gösterilmiştir [45].



Şekil 2.16 Sıcaklığa duyarlı polimerik miselin yapısı ve ilaç salımının gösterimi

d. Elektriğe Duyarlı Sistemler

Polielektrotlardan (Polimerler kısmen yüksek konsantrasyonlarda iyonize olan gruplar içerir) hazırlanan ve dolayısıyla pH'a duyarlı sistemler, elektriksel olarak duyarlı olan taşınım sistemleridir. Elektrik alanın etkisi altında, elektron hidrojellerin (genellikle jelin yönüne be şekline bağlı olarak) yönlenmesi sağlanmaktadır [21].

2.1.4.2 Kendiliğinden Ayarlanabilen Sistemler

Kendiliğinden ayarlı taşınım sistemleri kapalı çevrim sistemleridir. Salım hızı dışarıdan müdahale olmaksızın geri bildirim bilgisine karşılık olarak ayarlanmaktadır. Örneğin, insülin taşınımı kandaki glikoz seviyesine karşılık verilmektedir [42].

a) pH a ve İyon Değişimine Duyarlı Sistemler

Mide bağırsak sisteminin çeşitli bölgelerindeki sıvıların pH aralığı, ilaç salımı için çevresel uyarıcılar olabilirler. Polimerlerin yük yoğunluğu polimerin açığa çıktığı çözeltinin pH'sına ve iyonik bileşimine bağlıdır. Çözelti pH'sında değişiklik polimerin şişmesine veya büzülmesine neden olmaktadır [42].

Çözeltinin iyonik kuvveti arttırıldığı zaman, hidrojel çözeltisi ile iyon alışverişi yapılmaktadır. Hidrojel ile çözelti arasındaki ozmotik basınç arttığı zaman jelin şişmesine neden olmaktadır. İyonik kuvvet yüksek seviyelere çıktığı zaman (1-10 M) hidrojel ozmotik basıncın azalmasından dolayı küçülmektedir [21].

b) Glikoza Duyarlı İnsülin Taşınımı

Glikoza duyarlı hidrojel sistemleri kendinden ayarlamalı sistemlerdir. Bu sistemler kandaki glikoz konsantrasyonuna karşılık insülinin salınmasını sağlamaktadırlar. Bu şekilde, insülinin kanda belirli bir seviyede kalması sağlanmaktadır. Hidrojel sistemler enzimleri veya katalizörleri (daha çok glikoz oksidaz) bloke etmek için kullanılır [45].

2.2 Kontrollü İlaç Salım Yolları

Son birkaç yıldır sürdürülen ilaç formülasyon çalışmalarında, ilaç sistemleri üzerine odaklanılmıştır. Salımın geciktirilmesi amaçlanırken olası yan etkilerinin de en aza indirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla seçilen uygulama yolunun en az ilacın formülasyonu kadar önemli olduğunu anlaşılmıştır [28], [46], [47]. İlaç verme yöntemi öncelikle ilacın fizikokimyasal özelliklerine bağlı kalınarak seçilmektedir. En genel ilaç taşınım sistemleri tablet (oral), parenteral ve transdermaldir[46].

- **Oral Yolla Salım**

Üretiminin kolay ve sindirim kanalında geniş bir yüzeye sahip olmasından dolayı [28] oral yolla salım yöntemi hasta ve ayrıca üreticiler tarafından da en fazla tercih edilen yöntemdir [46]. Genellikle ağrısız, ucuz ve kullanım kolaylığı sağlaması ile sterilize zorunluluğu olmaması nedeniyle güvenilir ve elverişli uygulamalardır. Ancak, sindirim sisteminde geçirgenliği düşük veya kolayca bozunabilen ilaçlar (protein ve peptit içerikli) için uygun değildir [48]. Tedaviye katkı sağlama potansiyelleri yüksek olduğu için protein ve peptit bazlı ilaçların sayısı artmaktadır. Ancak bu ilaçlar mukosal yüzeyler ve biyolojik membranlardan geçemezler ve kolaylıkla bozunurlar. Karaciğer ve diğer vücut dokularında da hızlı parçalanmaya eğilimdedirler. Bu nedenle fazla dozajla verilmeye ihtiyaç duyarlar. Şu anda protein ilaçlar sıklıkla enjekte edilerek verilmektedir. Ancak bu yöntem daha az memnuniyet vermektedir ve ayrıca kandaki ilaç konsantrasyonu dalgalı olmaktadır [49].

Oral yöntemle ilaç uygulama yönteminin ağızda meteboliz edilmeye başlaması, bazı hastaların ilacı yutarken zorluk yaşamasına neden olmaktadır [46]. Ayrıca sindirim sisteminde aşırı asidik pH ve yoğun sindirim enzimlerinin varlığı ilacın kısa sürede yok olmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde, ilaç hedef dokuya varmadan önce etkisinin

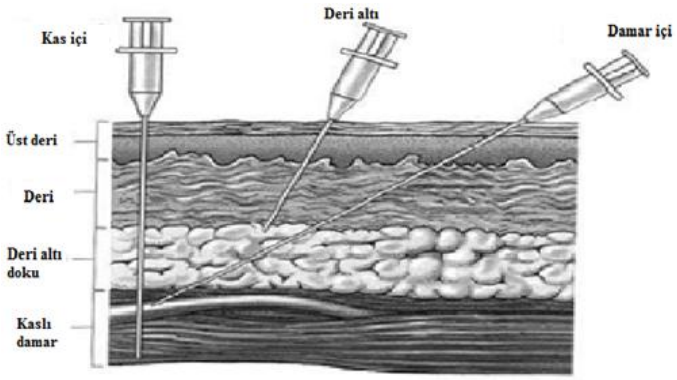
büyük kısmını karaciğerde yitirmektedir [28], [46]. Sindirim sisteminde ilaçların alıkonma süresini arttırmak birçok tasarım yapılmıştır [46].

- **Transdermal İlaç Uygulama Yolları**

Tansdermal ilaç salımı, ağız yolu ile alındığı zaman etkinliği azalan veya ilk geçiş etkisine maruz kalan ilaçlar deriden emilerek sistemik dolaşıma karışmasıdır. Trandermal uygulama bilinci yerinde olmayan hastalara uygulanabilme esnekliği sağlayan, hasta ile uyumlu ve uygulamaya özgü önceden belirlenmiş sabit hız ve sabit sürede sürekli salım gerçekleştiren sistemlerdir. Tek doz ile birkaç gün etkili tedavi ve ilacın olumsuz etkileri olması halinde hızlı müdahale edilebilmesine olanak tanımaktadır. Ancak bu uygulamanın sakıncaları ise, her kimyasal maddenin deriden geçememesi, ciltte tahrişe, dozaj miktarında esnek olmaması ve maliyetinin yüksek olmasıdır [28], [49]. [50], [51].

- **Parenteral İlaç Uygulama Yolları**

Gastointestinal kanalında parçalanan ya da çok yoğun ilk geçişe maruz kalan ilaçların damar, kas veya deri altından uygulanarak verildiği yöntemdir. Kalp durması gibi ilacın hızlı cevap vermesi gerek durumlarda parenteral yöntem tercih edilir. Biyoyararlanımı da oldukça yüksektir. Ancak bunun yanında, parenteral uygulamaların steril koşullar gerektirmesi, uygulama zorluğu ve üretiminin maliyetli olması gibi sakıncalara sahiptir [28], [46], [49]. Şekil 2.17'de parenteral olarak damara, kasa ve deriye ilaç yüklenmesi gösterilmektedir [52].



Şekil 2.17 Vücuda parenteral olarak ilaç yüklenmesi

İlaçların sistemik olarak aktarılması için piyasada birçok uygulama başlıca oral, parenteral ve transdermal yol ile sağlanmaktadır. Biyoteknolojinin ilerlemesi gen, peptit

ve protein ilaçların kendilerine özgü bir taşıma yoluyla üretilmesini sağlamıştır. Böylelikle bukkal, nazal, oküler, pulmoner, rektal, vajinal gibi diğer yollar da fazla önem kazanmıştır [28].

2.3 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları

İlaç salım teknolojisinde ve farmakokinetikte hedef seçilen organa belirlenmiş hızda ve ve belirli bir süre boyunca ilacın salınımın gerçekleştirilmesi zorunlu olmuştur. Geleneksel ilaç uygulamaları (haplar ve deri altı veya damar altı enjeksiyonları) halen uygulamalarda tercih edilme baskınlığını sürdürmektedir. Fakat haplar ve enjeksiyonlar ilacın vücuttaki salım hızı üzerinde sınırlı kontrol sunmaktadır. Sonuç olarak, zaman içinde uzatılmış terapötik seviyelere ulaşmak için ilacın başlangıç konsantrasyonu yüksek tutulmalıdır. Böylelikle oluşan piklerden etkisiz seviyeye zamanla azalarak ulaşılmaktadır. Salımda en uygun çalışma aralığını elde etmek amaçlı bu sistemin, olumlu ve olumsuz yanları vardır [21].

Kontrollü Salım Sisteminin Avantajları:

- Uygulama bakımından damar içi enjeksiyon ile uygulamaya benzer ve daha ideal halidir. İlacın plazmada dalgalanmalar yaratmadan sabit bir hızda uzun bir süre boyunca salımın yapılmasını sağlayarak terapötik ilaç konsantrasyonun daha kontrollü olmasını sağlamaktadır.
- Kandaki ilaç konsantrasyon seviyeleri terapötik çerçevenin içinde kalmaktadır. Salım sırasında olası zararlı etkilerin olması engellenmektedir.
- Dozlama sıklığı azaltılarak hasta memnuniyeti arttırılmaktadır.
- Kişi başına düşen ilaç miktarını ve yan etkileri azaltması tedavinin toplam maliyetinin geleneksel yöntemlere göre daha az olmasını sağlamaktadır.
- Gece ilaç alma gereksinimi olan hastalar için oldukça elverişli bir yöntemdir [3], [23], [53].

Kontrollü Salım Sisteminin Dezvantajları:

- Bazı kontrollü salım sistemlerinde inert maddeler ve pahalı özel malzemelerin gerekliliği üretimin maliyetli olmasına neden olmaktadır.

- Birçok durumda, dozajdaki ilaç miktarı geleneksel yöntem ilaçların tek dozajından fazladır. Eğer ilacın formülasyonu zarar görürse, ilaç konsantrasyonu doğrudan toksik seviyeye yükselebilmektedir. Bu nedenle, dozaj boşaltma miktarı dikkate alınması gerekmektedir.
- Kontrollü salım sisteminin uygulanmasından sonra tedaviye müdahale edilememesi ve üretim sırasında veya sonrasında oluşmuş çatlaklardan dolayı sistem güvenilirliğinin garanti edilememesi en önemli sorunlardandır.
- Tek dozu 1 mg'dan aşan terapötik maddelerin teknik olarak hazırlanması çok zor ve bazen de imkansızdır.
- İlk geçiş meteboliz olasılığı daha fazladır ve midede kalma süresine daha çok bağımlıdır.
- Biyolojik etkileri uzun süre devam eden ve yarılanma ömürleri (<12 saat) uzun olan ilaçlar için ideal sistemler değildirler. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar için uygun sistemlerdir [23], [24], [54], [55].

BÖLÜM 3

İLAÇ SALIM MEKANİZMALARI

Eczacılık uygulamalarında özellikle kontrollü salım sağlamak için polimerik sistemler kullanılmaktadır. Ayrıca ilaç polimer sistemleri ilacın salınmasından önce biyolojik olarak bozunmasını engellemek amaçlı da kullanılmaktadır. Polimerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olan, polimer matriksinden ilaç salım mekanizması üç ana sistem olarak sınıflandırılmaktadır [56]. Bunlar;

1- Biyobozunur olmayan polimerden ilaç difüzyonu (difüzyon kontrollü sistem)
2- Polimer şişmesi nedeniyle ilaç difüzyonun artması (şişme kontrollü sistem)
3- Polimer bozunması ve erozyonu nedeniyle ilaç difüzyonu (erozyon kontrollü sistem) [56]

Üç sistemde her zaman difüzyon içermektedir. Biyobozunur olmayan polimer matriksinde ilaç salımı ya difüzyon ya da matriksin şişmesi nedeniyle gerçekleşir (geliştirilmiş difüzyon). Biyobozunur polimer matriksten salım polimer zincirlerinde oluşan yarıklardan gerçekleşir. Bu yarıklar matrikste erozyona neden olurlar. Bu sınıflandırma matematiksel modellemelere her çeşit sistem için farklı yolların geliştirilmesine izin vermektedir [56].

İlaç salınımının matematiksel modellemesi kütle transferi ve ilaç salım sistemlerinde kimyasal proseslere bağlıdır. Kimyasal prosesler tasarım parametrelerinden etkilenmektedir. Örneğin, ilaç yüklemesi ve aygıt geometrisinin salım mekanizmasına etkisi vardır. Bu nedenle, istenilen salım profillinin tasarımında aygıtın optimize edilmesi sağlanarak en az sayıda deneysel çalışmalarla sistematik yaklaşım tahmin edilebilmektedir [56].

3.1 İlaç Salım Sistemlerinde Difüzyon

Difüzyon, rastgele moleküler hareketin oluşturduğu, bir ortamdan diğer ortama geçiş hareketidir. Gazlar ve sıvılardaki difüzyon teorilerle başarılı bir şekilde öngörülebildiği halde; katı haldeki bir madde için difüzyon hesaplanmasında teorik modellerle zorluklar yaşanmaktadır. Polimerdeki difüzyon hızları sıvı ve katı arasında olmalıdır. Hız, polimer konsantrasyonuna ve polimer şişme derecesine doğrudan bağlıdır. Sonuç olarak, polimer sistemlerdeki küçük ve büyük moleküllerin difüzyon kontrolünün anlaşılmasını zordur [57].

Fick tarafından difüzyon için ilk matematiksel yaklaşım verilmiştir. Eşitlik 3.1'de verilen eşitlik, tek boyut içindir.

$$J = -A\,j = -AD\frac{\partial C}{\partial z} \tag{3.1}$$

Burada; "J" akı, "j" birim alandaki akı, "A" difüzyonun gerçekleştiği alan, "D" difüzyon sabit, "C" konsnatrasyon, "z" uzaklık ve "$\frac{\partial C}{\partial z}$" z eksenindeki konsantrasyon gradyanıdır. Eşitlik 3.1 Fick'in birinci yasası olarakda bilinmektedir. Birim alanın ve taşınımın olmadığı difüzyon durumunda, Eşitlik 3.1, Eşitlik 3.2 olarak yazılmaktadır [57].

$$J = -D\frac{\partial C}{\partial z} \tag{3.2}$$

Eşitlik 3.2 polimerik sistemlerin çeşitli difüzyon modellemesi için başlangıç noktasıdır. Polimerdeki çözelti difüzyonu farklı davranışlar göstermektedir. Çözeltideki difüzyon polimer ağının fiziksel özelliklerine ve polimer ile çözelti arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Alfrey ve ark. çözelti difüzyon hızını ve polimerin serbest hale gelmesinin sınıflandırılmasını, Fick (Durum I) ve Fick olmayan (Durum II ve normal olmayan) difüzyon olarak önermiştir [57].

- **Fick Yasası**

Sıcaklığın polimerin camsı geçiş sıcaklığından (T_g) çok yukarıda olması durumunda, Fick difüzyonu (Durum I) gözlenmektedir. Polimer jel durumunda iken polimer zincirlerinin hareketi çok fazladır ve bu hareket çözeltinin polimer zincirlerine girişini kolaylaştırmaktır. Bu yüzden, Fick difüzyonu çözelti difüzyon hızının (R_{diff}), polimerin

serbest kalma hızına (R_{relax}) göre daha yavaş olması durumda tanımlanmaktadır ($R_{diff} << R_{relax}$) [57].

- **Fick Yasasına Uymayan Difüzyon**

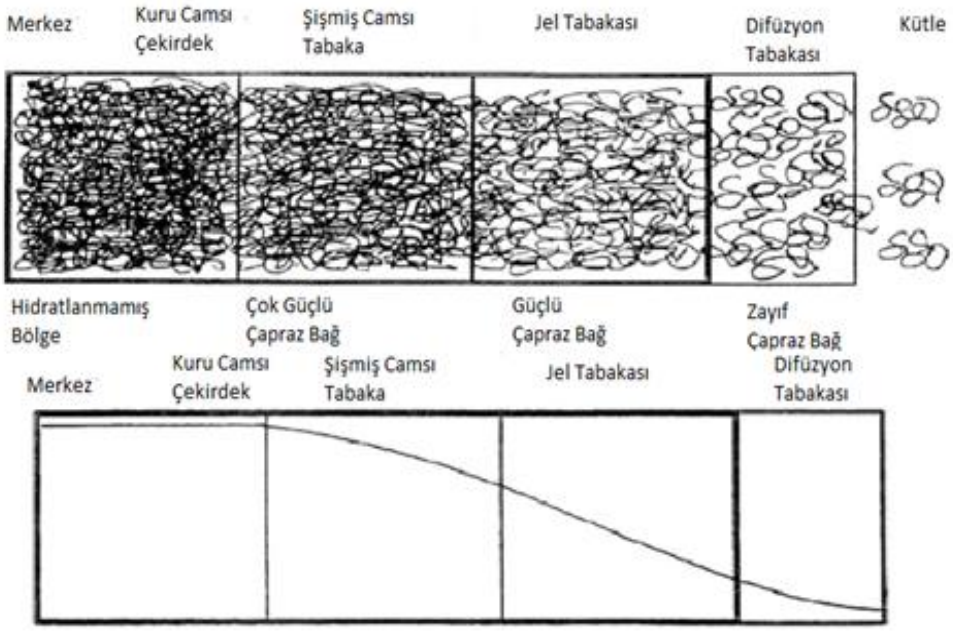
Fick tipi olmayan difüzyon prosesi camsı polimerde görülmektedir. Örneğin, çalışma sıcaklığı T_g'nin altında ise, polimer zincirleri yeteri kadar hareketli olmadığı için çözücünün polimer içine aniden girişimine engel oluşturmuştur. İki çeşit Fick olmayan difüzyon sistemi tanımlanmıştır. Bunlar, durum II difizyonu ve normal olmayan difüzyondur. Durum II difüzyonunda, çözelti difüzyon hızı polimerin serbest hale gelmesine (polymer relaxation) göre çok hızlıdır ($R_{diff} >> R_{relax}$). Normal olmayan taşınım difüzyonda, çözelti difüzyon hızı ve polimer serbest kalması büyüklük olarak neredeyse aynı büyüklüktedir ($R_{diff} \sim R_{relax}$) [57].

Fick ve durum II difüzyonları taşınım proseslerini sınırlayan durum olarak tartışılmaktadır. Normal olmayan difüzyon ise bu iki durum arasında bulunmaktadır [57].

3.2 Yarı Deneysel Matematik Modeli - Kuvvet Yasası

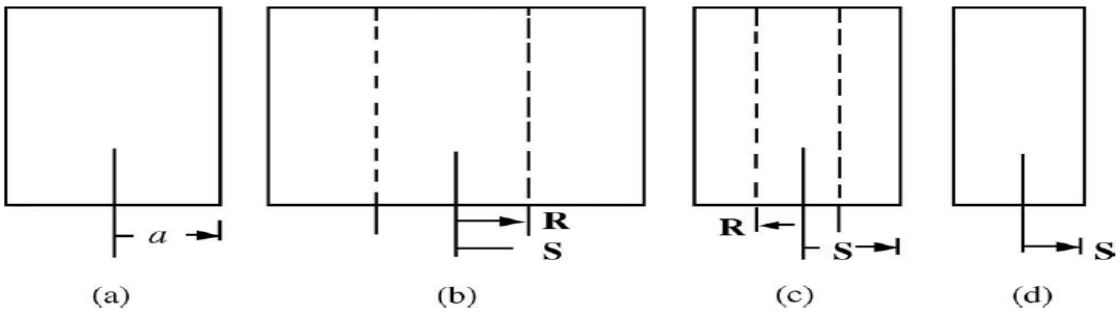
Şişebilen polimer, özellikle polimer içerisindeki ilaç difüzyonu çok az olduğunda, daha kontrollü salım elde edilmesini sağlamak için kullanılmaktadır. Şişebilen cihaz olarak hidrofilik polimer çoğunlukla bu amaç için kullanılmaktadır. Bu nedenle suyun polimer matriks içerisinde ilerleyebilmesini, emilmesini sağlayarak polimerin açılmasına neden olmaktadır. Polimer konsantrasyonun fonksiyonu olarak polimer açılma seviyesi Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Emilen su polimer matriksindeki polimer konsantrasyonunu azaltarak polimer açılma seviyesini değiştirmektedir. Polimer matriksindeki çözünme matriksin şişmesine neden olmaktadır. Jel tabakasında gerçekleşen bu olayda, ilacın hareketliliği artmaktadır. İlaç salımının yalnız matriks içindeki ilacın difüzyonu ile değil aynı zamanda polimer matriksin çözünme prosesi ile de kontrolünün sağlandığı sistem, Fick modelinden sapma gösterir [56].

Şişme kontrollü sistemler de, hidrofilik polimer suyun nüfuzuna ve polimer matriksin açılmasına karşı duyarlı haldedir. Hidrofilik polimerin kompozisyonu şişmenin büyüklüğünü belirlemektedir. Genellikle ilaç salım uygulamalarında hidrofilik polimerler (hidroksipropil metilselüloz, polihidroksi metilakritalt veya poliHEMA ve polivinilalkol) kullanılır [56].



Şekil 3.1 Şişme kontrollü ilaç sistemlerdeki polimer matriksinin bozunma seviyesinin şematik gösterimi

Şekil 3.2'de şişebilen polimer matriksinin mekanizma modeli gösterilmektedir. Bu model Lee ve Peppas tarafından geliştirilmiştir. Şişme boyunca camsı çekirdek ve jel tabaka (kauçumsu) olarak iki farklı durum polimer matriksinde gerçekleşmektedir. Bu iki haraketin kavramı camsı-jel hareketi (R) ve jel-çözelti hareketi (S) olarak tanımlanmaktadır. Şişmenin başlarında, S'nin hareketi dışarı doğru olduğu halde R'nin hareketi içeri doğru olmaktadır. S arayüzeyindeki polimer çevre ortamı ile termodinamik dengeye ulaştığı zaman, S arayüzeyi çözülmeye başlayarak içeri doğru hareket etmektedir. R'nin hareketi yok olana kadar iki harekette içeri doğru olmaktadır. Bu sırada, camsı çekirdek yok olmaktadır. Belli bir zamanda, sadece jel tabakası kalmaktadır ve S arayüzeyindeki çözünme prosesinin küçülmesi ile kontrol edilmektedir [56].



Şekil 3.2 Şişebilen polimer matriksin mekanizma modeli

Burada;

(a) taşıyıcının başlangıç kalınlığı göstermektedir.

(b) jel/çözelti arayüzeyin (S) artarken, camsı/jel arayüzey (R) azalmaktadır.

(c) S ve R arayüzey birlikte azalmaktadır.

(d) S arayüzeyinin azalması ile levhanın sadece jel bölgesinden oluşmaktadır.

Su teması ile camsı-jel (R) haldeki polimer konsantrasyonundaki değişiklik ilacın çözünmesini sağlamaktadır. Jel-çözelti (S) yüzeyi içerisinden difüzyon dışarı verilmektedir. Eğer su girişi ihmal edilirse, polimer açılması gerçekleşemez ve ilaç salımı camsı polimer matriksinden Fick difüzyonu ile kontrol edilir. Diğer yandan, suyun polimer matriks içine nüfuz etmesi durumda ise, ilaç salımı "Fick olmayan durum 2 taşınımı" ile gerçekleşir. Bu iki sınır durumları arasındaki salım normal olmayan taşınım olarak tanımlanmaktadır [56].

Normal olmayan ilaç salımı genellikle şişme kontrollü sistemlerde tanımlanmaktadır. Difüzyon ve çözünmenin birlikte hareket ettiği ve birbirlerinden ayırt edilemediği sistemlerdir. İlaç taşınım olayı genellikle difüzyonel olarak tasarlanmaktadır. Polimer şişerken ve çözünürken ilacın hareketliliğini arttırdığından dolayı difüzyon sabiti polimer konsantrasyonuna bağlıdır. Korsmeyer ve ark. şişme kontrollü sistemlerden ilaç salımını tanımlamak için yarı-empirik denklem temelli kuvvet yasası tanımı daha basite indirgeyerek Eşitlik 3.3'ü geliştirilmiştir [56].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \tag{3.3}$$

M_t ve M_∞, sırasıyla t ve sonsuz zamanda salınmış toplam ilaç miktarıdır. "k" aygıtın geometrik ve yapısal karakterini kapsayan sabittir. "n" ise, ilaç salım mekanizmasını gösteren salım üssüdür [58].

Eşitlik 3.3 iki farklı durumu ifade etmektedir. n'in 0,5 olması difüzyon kontrollü ilaç salımını gösterirken, n'in 1,0 olması şişme kontrollü ilaç salım sistemini göstermektedir. n'in 0,5 ile 1,0 arasında değer alması ise normal olmayan taşınım yani her iki olayın çakışmasının göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak n'in 0,5 ve 1,0 değerlerini yalnızca levha geometrisi için alabileceği göz ardı edilmemelidir. Küresel ve silindirik sistemler için n değerleri Çizelge 3.1'de verilmiştir [58].

Çizelge 3.1 Farklı geometrilerdeki polimerik kontrollü ilaç salım sistemlerinin ilaç salım mekanizmaları ve n değerleri

Üst, n			**İlaç Salım Mekanizması**
İnce Film	**Silindir**	**Küre**	
0,5	0,45	0,43	Fick Yasası
0,5<n<1,0	0,45<n<0,89	0,43<n<0,85	Normal Olmayan Taşınım
1,0	0,89	0,85	Durum-II taşınım

BÖLÜM 4

FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLER, FORMÜLASYON VE İLAÇ TAŞINIMI

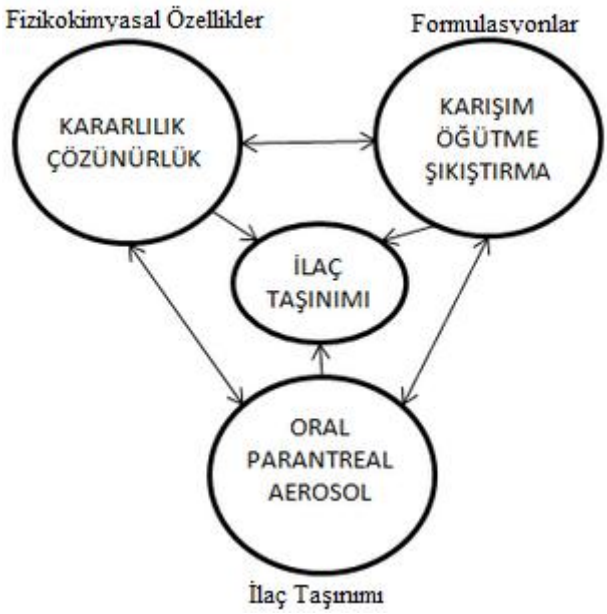
İlaç formülasyon ve ilaç salımın amacı, ilacın belirlenen süre boyunca belirli özel bir bölgede terapötik konsantrasyon da kalmasının sağlanmasıdır. İlaç salımı için formüle edilmiş son ürünün tasarımı birçok etkene bağlıdır. İlk olarak, ilacın terapötik etkisini tatbik etmek için gerekli olan kısıtlı parametreler kullanılmalıdır. Bu parametreler hedef doku veya organın belirlenmesi, uygulama anındaki ilaç konsantrasyonu, oral veya kontrollü salım sistemleri için ilacın başlangıç salım hızı ve ilacın terapötik konsantrasyonda kalma süresidir. İkincisi, ilacın fiziksel ve kimyasal olarak en az 2 yıl kararlı kalması gerekmektedir. Üçüncü olarak ise, tercih edilen uygulama yolu (oral, parenteral veya transdermal gibi) seçilen taşınım yöntemini yansıtması gerekmektedir [46].

Terapötik ve fizikokimyasal özellikler ile ilgili bütün bilgiler ilacın salım yöntemini ve uygun formülasyonunu belirlemek için gereklidir. Örneğin, fizikokimyasal özellikler salım yöntemini belirlemede en kuvvetli etkidir. Şekil 4.1'de formülasyon, ilaç salımı ve fizikokimyasal özelliklerin birbirleriyle ilişkisi gösterilmiştir [46].

4.1 Fizikokimyasal Özellikler

Çözünürlük, bir çözücü içerisinde çözünen miktarın bir ölçüsüdür. Bir ilacın emilmesi için, ilk olarak kabul edilebilir bir bozunma hızında vücut içerisinde fizyolojik sıvılarda çözünmesi gerekmektedir. Sudaki çözünürlüğü az olan ilaç molekülleri çoğunlukla düşük biyouyumluluğa sahiptir. Çünkü emilme bölgesinde kısıtlı miktarda çözünmüş

ilaç bulunmaktadır. Genellikle, sulu çözeltilerde 10 mg/ml den az miktardaki ilaçlar düşük ve değişken oral biyouyumluluk sergilemesi beklenmektedir [27].



Şekil 4.1 Formülasyon, ilaç salımı ve fizikokimyasal özelliklerin ilaç salımla ilişkisi

İlaç verildikten sonra, biyolojik sıvılar ilaç molekülüne direkt temasta bulunurlar ve ilacın kararlı yapısını etkilerler. İlaçlar kimyasal ve enzimatik bozunmaya duyarlı olmamaları verimlilik kayıplarına neden olur. Zayıf asidik kararlılığına sahip ilaçlar, enterik kaplama malzemeleri ile kaplandığında mide asidini geçebilir ve mide bağırsak bölümünün bir alt bölümünde ilacı salabilir. Ayrıca ilaçlar enzimatik bozunmalardan korunabilir [27].

İlacın dağılma katsayısı ilacın polimer membran veya biyolojik membrandan geçirgenliğinin bir ölçüsüdür. Yüksek dağılma katsayısına sahip ilaçlar biyolojik membranlardan kolaylıkla geçebilirler. Ayrıca ilaç moleküllerinin özündeki özelliklede ilaç salımını etkilemektedir. İlaç-protein, ilaç-metal iyon bağlayıcısı gibi önemli etkiler ilacın farmakokinetik özelliklerini oldukça değiştirebilirler [27].

4.2 Formülasyon

Formülasyon ürünün üretim aşamasıdır. İlaç çeşitli yardımcı maddeler ile karıştırılır. Tabletin bir arada olmasını sağlamak için bağlayıcı maddeler, ilacın uygulamadan önce bozunmasını önleyici maddeler, tat veya renklendirici maddeler kullanılmaktadır.

Yardımcı maddeler ilacın verilmesine kadar istenilen yapıda kalmasına yardımcı olmaktadır [46].

Dolgu maddeleri: Tabletin kütlesini arttıran maddelerdir. Formülasyon sırasında etken madde ile yardımcı diğer maddeler arasında olumsuz bir etkileşiminin olmadığı ve etken maddenin biyoyararlanımının etkilenip etkilenmediği incelenmelidir. Çözünmeyen dolgu maddeleri olarak; kalsiyum sülfat dihidrat, kalsiyum karbonat, nişasta, mikrokristalin selüloz gibi maddeler verilebilir

Çözünen dolgu maddeleri olarak ise; laktoz, sukroz, dekstroz gibi maddeler verilebilir.

Bağlayıcı maddeler: Granül oluşturmada tozları bir ara tutmak için kullanılan maddelerdir. Bağlayıcılar, toz karışımına doğrudan ilave edilip bu karışım, su veya su-alkol karışımı ile ıslatarak granül haline getirilebilir. Yaygın olarak kullanılan bağlayıcılar; nişasta, polivinil alkol, polietilen glikol, metil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz gibi maddeler örnek verilebilir.

Dağıtıcılar: Sulu ortamda tabletin dağılmasını, granüller ve toz partiküllerine ayrılmasını sağlamak amacıyla tablet formülasyonuna ilave edilirler. Toz karışıma veya granüle karıştırılarak ilave edilebilirler. Dağıtıcılara örnek olarak, nişasta (Starch 1500) ve mikrokristal selüloz verilebilir [59].

BÖLÜM 5

ÇALIŞMADA KULLANILAN İLAÇ KATKI MADDELERİ

5.1 Hidroksipropil Metilselüloz

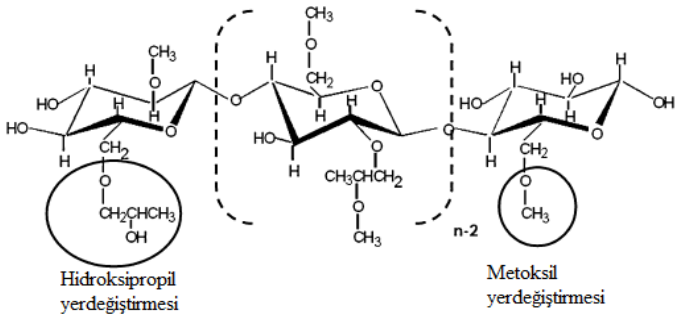
İlacın uygulanmasından sonra salımının geciktirilmesinin amaçlandığı çalışmalar son yıllarda önemli ilerlemeler elde etmiştir. Sürekli ilaç salım sistemlerinin formule edilmesine neden olmuştur. Ulaşılmak istenilen hedefler; yüksek oranda suda çözülebilen bileşiklerin salım hızını yavaşlatmak, hedeflenen doku veya organa doğrudan etki etmek, ilacın uygulama sıklığını azaltarak yan etkileri en aza indirmek ve hasta memnuniyetini arttırmaktır. Bu nedenle ilaç salım sistemleri arasında özellikle difüzyon kontrollü ve çözünme kontrollü sistemlerinde hidrofilik matriks sistemleri; kolay ve ucuz olmasının yanında formülasyonun basit olması nedeniyle tercih edilmektedir [47].

Sürekli salım formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan selüloz türevlerinin haricinde; doğal kaynaklı polimerler (agar-agar, alginatlar veya karragenanlar) ve yarı sentetik doğal polimerlerin çeşitli selüloz türevleri (metilselüloz (MC), etil hidroksietilselüloz (EHEC), hidroksipropilselüloz (HPC), hidroksipropilmetilselüloz (HPMC, hipromeloz), soydum karboksimetilselüloz (CMC Na)) ya da akrilik ve metakrilik asit türevleri kullanılmaktadır. Bütün hidrofilik polimer arasında formülasyonlar da yıllardır yaygın bir şekilde kullanılan HPMC, kullanılmaya da devam etmektedir [47].

- **Hidroksipropil Metilselülozun Kimyası**

HPMC, beyaz veya grimsi beyaz, kokusuz ve tatsız tozdur. Zayıf bir şekilde susuz etanol, eter ve asetonda çözünmektedir. Soğuk suda karışık kolloid çözeltisinde zayıf bir şekilde veya kolaylıkla şişmektedir [60].

Şekil 5.1'de HPMC'nin kimyasal yapısı verilmiştir. Üretimi sırasında, hamur selüloz kostik soda ile işlem görür ve yerdeğiştirilmeli polimer elde etmek için metil klorit ve propilen oksit ile tepkimeye girmektedir [61].



Şekil 5.1 HPMC'nin kimyasal yapısı

Bu polimerin fizikokimyasal özellikleri, metoksi ve hidroksipropoksi gruplarınn oranından oldukça etkilenmektedir [61]. Amerika Birleşik Devletlerini Farmoksi'si (USP), HPMC'yi dört farklı çeşide ayırmıştır. HPMC'nin içerdiği metoksi grubunun ($-OCH_3$) ve hidroksipropoksi ($-OCH_2CH(OH)CH_3$) gruplarına göre sınıflandırılma yapmıştır. Bunlar HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 ve HPMC 2910'dur. HPMC'lerin yanlarındaki rakamlardan ilk ikisi moleküldeki metoksi grubunun ($-OCH_3$), sondaki iki rakam ise moleküldeki hidroksipropoksi ($-OCH_2CH(OH)CH_3$) grubunun yüzdesini temsil etmektedir [61].

HPMC, Dow Kimyasal Şirketinin ticari markasıdır ve Methocel olarak da bilinmektedir. Methocel E, F veya K ile belirtilmektedir. Her bir harf Methocel'i tanımlamaktadır. Örneğin, Methocel K, HPMC 2208 ve Methocel E, HPMC 2910'u belirtmektedir. İlaç formülasyonlarında en sık kullanılan Methocel çeşitleri ise Methocel E ve Methocel K'dır. Methocel'lerde vizkozite aralığı geniştir; 100 cp'den 100,000 cp'ye kadardır. Methocel E veya K'nın yanında verilen rakamsal ifadelerde, o Methocel'in vizkozitesini belirtmektedir. Örneğin, Methocel K100LV düşük vizkoziteye sahip Methocel K olduğunu (100 cp) veya Methocel K15M vizkozitesinin 15,000 olduğunu ifade etmektedir. Methocel veya HPMC K, vizkozitesi en güçlü olan

HPMC çeşitidir. HPMC E ve K ilaç formülasyonlarında en sık tercih edilen seluloz eterdir [61].

Özellikle ilaç salımı ile ilgili uygulamalarda polimerin camsı geçiş sıcaklığı T_g, önemli bir ayırt edici özelliktir. Makromoleküllerin hareketliliği T_g'nin altındaki sıcaklıklarda çok düşüktür. Camsı haldeki bir malzemenin son derece küçük difüzyon hızlarına sahip olmasına sebep olmaktadır. Buna karşılık, T_g'nin üzerindeki sıcaklıklarda (kauçuğumsu hal), polimerlerin hareketliliği belirgin bir şekilde artmaktadır. Bu da su ve ilaç arasındaki kütle aktarımı hızının yükselmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle, kontollü ilaç salım sistemleri modellenirken polimerin camsı geçiş sıcaklığının bilinmesi gerekmektedir [61].

- **İlaç Salım Sistemlerine Etkisi**

Hidroksipropil metilselüloz (HPMC), oral yollu kontrol ilaç salım sistemlerinin hazırlığında kullanılan en önemli hidrofilik taşıyıcı malzemesidir. Yüksek oranda şişebilme özelliği HPMC'nin en önemli karakteristik özelliğidir. Bu özelliğin ilaç salım kinetiğine önemli bir etkisi vardır. Su veya biyolojik sıvı ile temasından sonra sıvılar polimere doğru difüze olmaktadır. Bunun sonucunda ise, polimer zinciri hacim artışı ile bozulmaktadır. Ardından ilaç sistemden dışarı difüze olmaktadır [61].

HPMC esaslı ve önceden belirlenmiş salınım profilleri sağlamayı hedefleyen yeni kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımı için şunlar oldukça tercih edilmektedir: i) ilaç salımındaki kütle aktarım mekanizmasını bilmek; ii) ilaç salım kinetiğini nicel olarak tahmin edebilmek. İdeal durumda, belirli bir ilaç salım profili elde etmek için tasarlanmış yeni bir kontrollü ilaç salım sisteminin istenen bileşimi (ilaç, polimer ve katkı maddelerinin tipi ve miktarı) ve geometrisi (boyut ve şekil) teorik olarak tahmin edilebilmektedir. Bu sayede, gerekli olan deneylerin sayısını minimuma indirilebilmekte ve yeni farmasötik ürünlerin geliştirilmesi önemli ölçüde kolaylaştırılmaktadır [58].

HPMC bazlı farmasötik bazlı ilaç salım mekanizmalarının hepsinde cihazlar özel taşınım sistemlerinin tasarımına (komposizyon ve geometri) bağlıdır. Taşınım sistemi aşağıdaki şekildedir [58].

(i) İşlem başlangıcında, matrikste suyun emilimi ile polimer/su ara yüzeyinde su konsantrasyon gradyanı oluşmaktadır. Bu işlemin tamamen

açıklanabilmesi için, a) cihazın bütün geometrisini; b) silindir olması durumunda eksenel ve radyal yönden kütle transfer yönleri ve c) matriksin şişme oranına suyun difüzyon sabitinin etkisinin önemi düşününülmelidir.

(ii) Suyun emilmesiyle HPMC şişmesi, polimer ve ilaç konsantrasyonları önemli ölçüde değişikliğe neden olmaktadır. Aynı zamanda polimerin boyutlarını da arttırmaktadır.

(iii) Suyla temasında ilaç çözünür ve (konsantrasyon gradyanları nedeniyle) polimerden difüze olmaktadır.

(iv) Su içeriği artması ile ilacın difüzyon sabiti büyük ölçüde artmaktadır.

(v) Suda çözünürlüğünün az olması durumunda, polimer matriksin içinde çözünmüş ve çözünmemiş ilaç birlikte bulunmaktadır. Çözünmemiş ilaç difüzyon sağlayamaz.

(vi) Başlangıçta yüksek ilaç yüklenmesi durumunda, ilaç salımı sırasında matriksin içyapısı önemli ölçüde değişmektedir. Matriks daha gözenekli hale gelmekte ve ilacın difüzyonuna karşı daha az direnç göstermektedir.

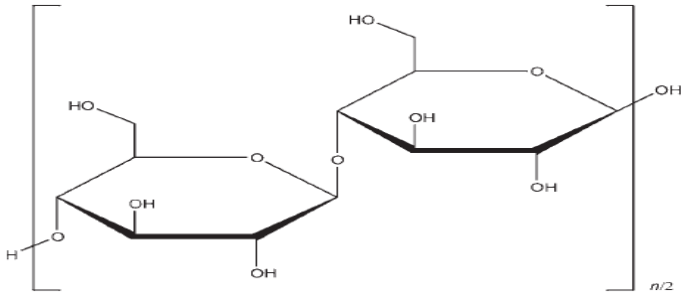
(vii) Zincir uzunluğu ve kullanılan HPMC çeşitinie göre, polimer az veya çok çözünmektedir. Bazı durumlarda bu olay ihmal edilmektedir.

(i), (ii), (iv), (vi) ve (vii) de durumlara göre difüzyonel yöntemlerin matematiksel tanımlanması fazlasıyla zamana bağlı terimler gerektirmektedir. Birçok sistem çeşitli kontrollü salım mekanizmaları göstermektedir. Polimer şişmesi, ilaç çözünmesi, ilaç difüzyonu ve yukarı da bahsedildiği gibi kombinasyonlar gözlenmektedir. Fizikokimyasal özellikler ve her matriks geometrisi proseslerin yönetilmesi belirlemektedir [58].

Özetle HPMC kontrollü salım en sık kullanılan yöntemdir. Güvenilir özelliği ile çok yönlü bir yardımcı maddedir. İyonik olmayan özelliği sayesinde asidik, bazik veya diğer elektrolit sistem içerisinde minimum etkileşim sorunu çıkarırlar. Ayrıca çözülebilen ve çözülmeyen ilaçlar ve yüksek ve düşük dozdaki ilaçlar ile uyumlu bir şekilde çalışma sağlamaktadır. En önemli özelliği ise, HPMC hız kontrollü taşıyıcı olarak tercih edilen bir polimerdir [62].

5.2 Mikrokristalin Selüloz

Mikrokristalin selüloz saflaştırılmış ve kısmen depolimerize edilmiş selülozdur. Beyaz, kokusuz, tatsız, kristal gibi parlak tozdan meydana gelmiş gözenekli inert bir maddedir. Kimyasal formülü $(C_6H_{10}O_5)_n$ şeklinde olan mikrokristalin selülozun molekül ağırlığı yaklaşık olarak 36 000 g/mol'dür ve burada n yaklaşık olarak 220'dir. Şekil 5.2'de mikrokristalin selülozun kimyasal yapısı gösterilmektedir [63]



Şekil 5.2 Mikrokristalin selülozun kimyasal yapısı

Saflaştırılmış mikrokristalin selüloz, mineral asitlerle lifli bitki maddesinden bir hamur halinde elde edilmiş α-selülozun işlenmesi ile hazırlanan kısmen depolimerize olmuş bir selülozdur. Polimerizasyon derecesi genellikle 400'den azdır. Geleneksel olarak MCC bambudan, odun hamurundan, yapay ipekten ve pamuktan elde edilir [64].

Mikrokristalin selüloz, 1955 yılında Battista ve Smith tarafından keşfedilmiştir. İlk ticari adı Avicel®'dir. 1964 yılında FMC Şirketi, Avicel® PH'ı farmasötik sanayiye, doğrudan tablet hazırlama da içerik maddesi olarak tanıtmıştır [11]. Ancak katı doz biçimlerinin formülasyonunda büyük avantajlar sağlamasına rağmen, düşük yığın yoğunluğu, orta derece akışkanlığı, yaş granülasyon sonrasında sıkıştırılabilirlik kaybı ve kayganlaştırıcı maddelere karşı duyarlılık gibi bazı özellikleri, MCC'nin uygulamalarını kısıtlamaktadır [64]. Gözenekli boyutlarına göre MCC 101, 102 ve 200 olarak isimlendirilmektedir. Tanecik boyutu yaklaşık 50 µm'den başlamaktadır. Tanecik boyutu istenilen akışa göre belirlenmektedir [11].

İlaç salım sistemlerinde kullanılan yardımcı maddeler bazı özelliklere sahiptir. Doldurucu özellikli yardımcı maddeler tablet veya kapsüle katıldıklarında dozajda hacim veya kütlece artış oluşturmaktadır ve MCC en popüler tablet doldurucularından birisidir. Aynı zamanda MCC, sıkıştırılmasını veya sıkıştırılmış karışımın tablet olma özelliğini geliştirmeleri kuru bağlayıcı olarak da düşünülmelerini sağlamaktadır. Bunlara ek olarak MCC başka avantajlarda sunmaktadır. API (farmasötik etken madde)

ile geniş uyumluluk içermesi, fizyolojik olarak inert yapıda olması ve kolay elde edilebilir olmasıdır [11].

5.3 Hidroksiapatit

Hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) biyoaktif biyomalzeme kategorisinde olan sert dokuların temel bileşen mineralidir. Hidroksiapatit (HAP), kalsiyum fosfat esaslı biyoseramiktir. Fizyolojik bir ortamda kimyasal olarak stabil özelliğini korumakta ve özel biyolojik aktivitelere sebep olmaktadır. Biyoaktifliğinin ve biyouyumluluğunun mükemmel olması ile yüksek oranda gözenekli yapıya sahip olmasından dolayı biyomedikal uygulamalarda geniş bir yer edinmiştir [65].

Biyoseramikler başlıca; kemiğe uygulandığında üzerinde yeni kemik dokusunun gelişmesine izin veren ve zamanla yerini yeni kemiğe bırakan (osteokondüksiyon) veya antibiyotik, kemoterapötik gibi ilaçların kemiğe taşınması amacıyla kullanılan biyomalzemelerdir. Kullanım amacı ve kullanım yerine göre gözenekliliği ve yoğunluğu değişmektedir. Bu değişiklik vücuttaki çözünme hızını etkilemektedir [66].

Biyoaktif seramikler (HAP) ve biyobozunur polimerler antibiyotik taşınmasında umut verici olarak düşünülmektedir [6]. Biyomalzemeler biyouyumluluk ve biyoaktivesi; saflık içeriğine, kristal boyutuna, morfolojik özelliklerine bağlıdır. Gözenekli HAP seramikleri kemik yapısını taklit etmekte ve kemiğin içten büyüyebilmesi için uygun boşluk sağlamaktadır. Gözenekli HAP'a bağlı ilaç salım sistemleri en az düzeyde yan etki oluşturarak sabit ve sürekli ilaç salımının gerçekleşmesine olanak sağlamaktadır. HAP bölgesel ilaç salımını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca yarılanma ömrü kısa olan ilaçların kullanıma da uygundur [7].

HAP birçok çalışmada ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmasının bir başka nedeni ise, iltihaplanma oluşturmaması (noninflammatory) ve toksik özellikli olmamasıdır [67].

Kontrollü salım sistemlerinde HAP adsorban olarak kullanılmaktadır [18]. Biyolojik açıdan birçok uygulamada kullanımı tercih edilen HAP'ın üretim yöntemine göre özellikleri değişmektedir [68]. HAP'ın fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özelikleri Çizelge 5.1'de verilmektedir [69].

Çizelge 5.1 HAP'ın fizikokimyasal, mekanik ve biyokimyasal özellikleri

Kristal yapı	Hegzagonal
Ca/P oranı	1,67
Yoğunluk (g/m^3)	3,16
Bağıl yoğunluk	(%) 95,0 – 99,5
Erime noktası (°C)	1614
Bozunma sıcaklıgı (°C)	> 1000
Young modülü (GPa)	80 – 110
Elastiklik modülü (GPa)	114
Baskı dayanımı (MPa)	400 – 900
Gerilme dayanımı (MPa)	115 – 200
Kırılma dayanımı ($MPa\ m^{1/2}$)	0,7 – 1,2
Sertlik (HV)	600
Dielektrik sabiti	7.40
Isıl iletkenlik (W/cmK)	0.013
Poison oranı	0.27
Biyoaktiflik	Yüksek
Biyouyuyumluluk	Yüksek
Biyobozunma	Düşük

HAP tozları temelde kuru ve yaş metot olmak üzere iki metot ile hazırlanmaktadır. Yaş metotlar kendi içerisinde çöktürme, kalsiyum fosforların hidrolizi, sol-jel, flux metodu, kuru soğutma, mekanokimyasal metot gibi kullanım alanlarına çeşitlilik göstermektedir. Kuru metot da; kalsiyum/fosfat oranı 1,67 olan HAP, üretimi için en çok kullanılan yöntemdir. Ancak yüksek sıcaklık ve uzun ısıl işlem süresi gerektirir [68]. Yaş metotta ise, Ca/P oranının l,67'den düşük olduğu durumlarda kullanılır. Kalsiyum ve fosfor iyonları içeren karışımların sulu çözeltilerinin karıştırılıp çöktürülmesi reaksiyonuna dayalı bir yöntemdir. İşlem sırasında ortam pH'ı 7'den büyük tutulur. Ortam asitliği sistemden çeşitli gazlar (amonyum, amonyum hidroksit ve sodyum hidroksit)

geçirilerek sağlanmaktadır. HAP oluşum hızı; kaynak tuzların türü ve konsantrasyonu, ortamın asitliği, reaksiyon sıcaklığı ve zaman gibi faktörlere bağlıdır. Yaş metot uygulama kolaylığı nedeniyle en çok tercih edilen yöntemdir [18].

BÖLÜM 6

KONTROLLÜ SALIM SİSTEMİNDE KULLANILAN ANTİBİYOTİK SEFAZOLİN SODYUM

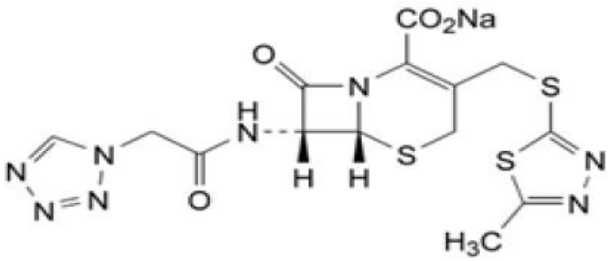
Antibiyotikler sınıfından olan sefalosporinlerin tedavi edici olarak önemli ve geniş bir kullanımı vardır. Klinik çalışmalar sefaloporinlerin hastalık önleyici (prophylactic) ve geniş spektrumlu mikrobiyal ajanlara karşı etkili bir tedavi edici ajan olduğunu göstermektedir. Düşük toksiteye sahiptir ve birçok bakteriyal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır [5].

Etki mekanizması, bakteri hücre duvar sentezini bozmasıdır. Bir başka deyişle, penisilin gibi davranmaktadır. Hatta penisiline karşı dirençli olan bazı mikroorganizmalara karşı da üstünlüğü vardır. Çok fazla sayıda sefalosporinin olmasından dolayı sınıflandırılması yapılmıştır. Kimyasal yapılarına, klinik farmakolojilerine, beta laktamazlara karşı dirençliliklerine veya antibakteriyal spekturumlarına bağlı kalınarak sınıflandırılmışlardır. Sınıflandırılma sistemi genellikle "kuşak" olarak adlandırılmıştır. Toplamda beş kuşağa ayrılmaktadır. Her kuşaktaki bileşikler antimikrobiyal aktivitelerinin genel özelliklerine göre gruplandırılmıştır [5].

Sefazolin Sodyum

Birinci kuşak sefalosporinlerinden olan sefazolin sodyum, 7-aminosefalosporinik asitin bir türevi olup 1970'lerin başından itibaren dünya genelinde (Ancef® ve Kenzol® ABD, Gramaxin® ve Elzogran® Almanya, Cefamezin® Hollanda ve Japonya ve Cefacidal® Fransa) geniş bir kullanıma sahiptir. Çeşitli organlarda görülen bakteriyel enfeksiyonların (cilt ve cilt yapısı, solunum, genital, idrar ve safra yolu, kemik ve eklemlerde) tedavisinde kullanılmaktadır [4].

Sefazolin sodyum gram pozitif bakterilerine karşı oldukça etkilidir. Diğer yandan, mikroorganizmalara ve gram negatif bakterilerine karşı kısmen etkilidirler. Moleküler formülü $C_{14}H_{14}N_8Na_4O_4S_3$'dür. Toplam molekül ağırlığı ağırlığı 476,5 g/mol'dür. Mevcut moleküler ağılıkta, bir gram sefazolin sodyum da 48,3 mg sodyum bulunmaktadır. Kimyasal olarak tanımlanması ise, (6R,7R)-3-[[(5-methyl-1,3,4-thia-dizol-2-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-7-[(1H-tetrazoli-1-yl)acetyl]amide]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2carboxy-late. Şekil 6.1'de sefazolin sodyumun kimyasal yapısı gösterilmektedir [4].



Şekil 6.1 Sefazolin sodyumun kimyasal yapısı

Sefazolin sodyum 40 yılı aşkın bir süredir klinik uygulamalarında kullanılmaktadır. Diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında etkinliği ve verimliliği kanıtlanmıştır. Bu nedenle, sefazolin sodyum çeşitli cerrahi operasyonlardan (kalp damar cerrahisi, histerektomi, artroplasti vb.) sonra anti–mikrobiyal korumada (prophylaxis) birinci basamak olarak seçilmektedir [4]. Sefazolin sodyum kemik iliği iltihabı (osteomyelit), yumuşak doku enfeksiyonları ve ameliyet sonrası oluşabilecek enfeksiyonlardan korunmak için kullanılmaktadır [70].

Sefazolin sodyum en çok sıvılarda ve dokularda (safra kesesi, karaciğer, böbrekler, kemik, balgam, safra, plevra ve eklem sıvısı) geniş bir şekilde yayılmaktadır. Ancak emilimi çok azdır. Toplam sefazolinin %74-86'sı serum proteinlerine bağlanmaktadır. Sefazolinin yaklaşık %90'nı karaciğerde çok az miktarda metabolize edilip veya değişmemiş ilaç olarak idrarla atılmaktadır [4].

Sefazolin sodyum yarı sentetik antimikrobiyaldir. Oral olarak emilimi yoktur ve parenteral yolla kullanılmaktadırlar [5]. Kas içi uygulamasında sefazolinin serumdaki yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat olarak verilmiştir. Damar içi uygulamada ise yarılanma ömrü biraz daha azalarak 1,5 saate gerilemiştir. Ancak bu sonuçlar diğer sefalosporinlere göre az daha uzundur [4].

BÖLÜM 7

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Yapılan çalışmada, yüksek biyouyumluluğu nedeniyle sıkça tercih edilen ve ilaç taşıyıcısı olarak kullanılan hidroksiapatit sentetik olarak üretilmiştir. Hidroksiapatitin ilaç salımına etkisi ilaç etken maddesi olarak seçilen sefazolin sodyum ve kullanılan polimerler varlığında araştırılmıştır. Ölçümlerde UV-Görünür Alan Spektrofotometresi kullanılmıştır. Bu bölümde deneylerde kullanılan kimyasal maddeler, çözeltiler, cihazlar ve deneysel yönteme ilişkin bilgiler yer almaktadır.

7.1 Kullanılan Kimyasallar

Sodyum klorür (NaCl) (Sigma-Aldrich); Sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) (Merck); Potasyum klorür (KCl) (Sigma-Aldrich); Sodyum hidrojen fosfat dihidrat ($Na_2HPO_4.2H_2O$) (Merck); Magnezyum klorür hekzahidrat ($MgCl_2.6H_2O$) (Merck); Kalsiyum klorür dihidrat ($CaCl_2.2H_2O$) (J. T. Baker); Sodyum sülfat (Na_2SO_4) (Sigma-Aldrich); Tris hidroksimetil aminometan ($(CH_2OH)_3CNH_3$) (Merck); Hidroklorik asit (HCl) (Merck); Hidroksipropil metilselüloz (HPMC-Ticari adı: HPMC K100M, Deva Holding A.Ş.'den temin edilmiştir.); Mikrokristalin selüloz (MCC-Ticari adı: Avicel 102, Deva Holding A.Ş.'den temin edilmiştir); Sefazolin sodyum (Deva Holding A.Ş. 'den temin edilmiştir.) ve Etanol (Merck).

7.2 Kullanılan Çözeltiler

7.2.1 Sefazolin Sodyum Stok Çözeltisi

Yapılan deneylerde, kalibrasyon eğrisini oluşturma işlemi için sefazolin sodyum stok çözeltisi hazırlanmıştır. Vücut içerisinde bulunması gereken minimum sefazolin

sodyum dozun yaklaşık 73,38 mg/1000 ml olması dikkate alınarak 250 ml'lik olarak hazırlanmıştır. Toplam da 73,38 mg bulunan sefazolin sodyum karışımında, 70 mg sefazolin ve 3,38 mg sodyum bulunmaktadır.

7.2.2 Sentetik Vücut Sıvısı

Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında NaCl (%98), $NaHCO_3$ (%99,7), KCl (%99), $Na_2HPO_4.2H_2O$ (%99,5), $MgCl_2.6H_2O$ (%98), $CaCl_2.2H_2O$ (%99), Na_2SO_4 (%99), $(CH_2OH)_3CNH_3$ kimyasalları ve çözeltinin pH ayarı için toplam 45 mL 1 M %37'lik HCl kullanılmıştır. Kimyasalların ilk beşi Çizelge 7.1'de verilen sırayla 1 L'lik balon jojeye aktarılmış ve hacim saf su ile 700 ml'ye tamamlanmıştır. Üzerine 15 mL 1 M %37'lik HCl eklenmiştir. Kalan üç kimyasalda Çizelge 7.1'de verilen sırayla eklendikten sonra 30 ml daha 1 M %37'lik HCl ilave edilmiştir. Çözelti çok iyi karıştırılmış ve çözelti sıcaklığı 37°C'ye çıkarılmıştır. Çözelti 1 M %37'lik HCl ile titre edilmiş, pH değeri 7,42 olarak ayarlanmış ve toplam hacim saf su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.

Çizelge 7.1 Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında kullanılan kimyasallar

Sıra	Kimyasal	Miktar (g)
1	NaCl	6,547
2	$NaHCO_3$	2,268
3	KCl	0,373
4	$Na_2HPO_4.2H_2O$	0,178
5	$MgCl_2.6H_2O$	0,305
6	$CaCl_2.2H_2O$	0,368
7	Na_2SO_4	0,071
8	$(CH_2OH)_3CNH_3$	6,057

7.3 Kullanılan Cihazlar

Yapılan çalışmada, aşağıda sıralanan cihazlar kullanılmıştır:

Spektrofotometre: Specord 50 Analytik Jena UVS

Manyetik karıştırıcı: Heidolph MR Hei-Standard

Analitik terazi: Ohaus Pioneer

Su banyosu: Polyscience 9106

Ultrasonik: Bandelin Sonorex

Peristaltik pompa: Masterflex L/S model 7512-00

pH control ünitesi: Alpha pH 800-İnolab pH 730

Vakum pompası: KNF Lab Laboport

Hidrolik pres

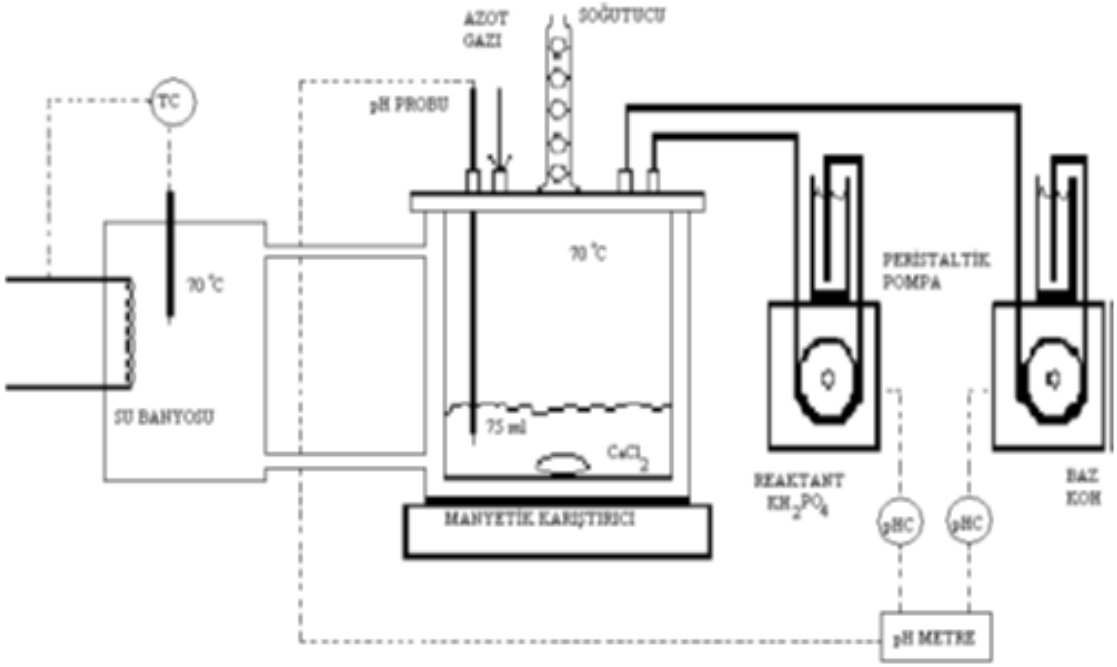
7.4 Deneysel Yöntem

7.4.1 Sentetik Hidroksiapatit Üretimi

Toz halindeki hidroksiapatit kristalleri, 75 ml eşit hacimdeki 0,5 mol/L kalsiyum klorür ($CaCl_2$) ve 0,3 mol/L potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) çözeltilerinin 1000 ml hacimli çift cidarlı cam bir reaksiyon kabında sürekli olarak manyetik karıştırıcı ile karıştırılması ile üretilmiştir. Karıştırma hızı 600 dev/dk'da sabit tutularak, $CaCl_2$ çözeltisi içine KH_2PO_4 çözeltisi 1 mL/dk debi ile beslenerek reaksiyon gerçekleştirilmiştir. pH kontrol üniteleri yardımıyla reaksiyonu 9-9,5 aralığında tutmak için 0,1 mol/L potasyum hidroksit (KOH) çözeltisi beslenmiştir. Deney süresince sürekli azot gazı geçirilerek ortamdaki karbondioksitin (CO_2) uzaklaştırılması sağlanmıştır. Sıcaklık sirkülasyonlu su banyosu yardımı ile 70°C'de sabit tutulmuştur. Deney sonrasında, HAP kristalleri 50°C'de bir gece boyunca kendi çözeltisinde bekletilmiştir. Elde edilen kristaller 0,2 µm gözenekli poliamid membran filtreden süzülüp saf suyla yıkanarak üzerindeki doygun çözelti uzaklaştırılmıştır. Ardından etüvde kurutularak karakterizasyon işlemleri için desikatörde saklanmıştır. Şekil 7.1'de HAP kristallerinin elde edilmesi için kullanılan deney düzeneğini göstermektedir [71].

7.4.1.1 Elektron Tarama Mikroskobu (SEM)

SEM analizlerinin yapılmasında, JEOL marka JSM 5910 model taramalı elektron mikroskoplarından (SEM) faydalanılmıştır. HAP kristallerinin SEM fotoğrafı incelenerek morfolojisi hakkında bilgi edinilmiştir.



Şekil 7.1 Hidroksiapatit kristalleri üretim düzeneği

7.4.1.2 X Işınları Difraktometresi (XRD)

Üretimi yapılan hidroksiapatit kristallerinin karakterizasyonu Bruker marka X-Ray difraksiyon cihazı (Cu K α radyasyonu, λ=1,54 nm, 36 kV, 36 mA) kullanılmıştır. Tarama 2° ile 50° (2Θ) arasında ve 25^oC sıcaklıkta yapılmıştır. Kristal düzlemleri arasındaki uzaklık d, Bragg kanunu ile hesaplanmıştır.

7.4.2 Tablet Hazırlama

Hazırlanan tabletlerde, ilaç taşıyıcısı olarak biyouyumluluğu yüksek olan hidroksiapatit kullanılmıştır. Ayrıca, yüksek oran da şişme yeteneğine sahip olan ve kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla kullanılan hidroksipropil metilselüloz (HPMC) ile dolgu maddesi olarak mikrokristalin selüloz biyopolimerleri kullanılmıştır.

Sefazolin sodyum'un %90'ı idrarla değişmeden dışarı atılır. Tablet formülasyonu hazırlanırken, etken maddenin bu özelliği ile yetişkin bir hastanın 8 saat ara ile ilaç alabileceği düşünülmüştür. Tablette olması gerek ilaç miktarı bu etkenlere bağlı olarak 73,38 mg/1000 ml olarak belirlenmiştir. Ayrıca, toplam tablet ağırlığı başlangıçta 250 mg olarak belirlenmiştir (Deva Holding A.Ş.). Tablet ağırlığı 400 mg'a kadar çıkarıldıktan sonra tabletteki HPMC yüzdeliklerinde değişiklikler yapılarak HPMC'nin etkisini gözlenmiştir. Etken madde ile HPMC miktarları set edildikten sonra ikili

matriks sistemleri için miktarca MCC, toplam tablet ağırlığından geri kalan miktar olarak belirlenmiştir. Üçlü matriks sistemlerinde ise, HAP miktarı en fazla ağırlıkça %50 olacak şekilde hazırlanmıştır. Tabletteki MCC–HAP miktarı karşılıklı olarak değiştirilerek HAP'ın maksimum ve minimum etkisinin gözlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmalar da alınan en iyi sonuçlar tablet hazırlama yönteminde değişiklik yapılarak tekrardan incelenmiştir.

Bütün tabletler doğrudan basım veya yaş granülasyon yöntemleri ile hazırlanmıştır.

- Kuru karışımın doğrudan basılması ile hazırlanan tabletlerde, formülasyondaki her bir toz maddenin havanda iyice karıştırılması sağlandıktan sonra basılmıştır.
- Yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanan tabletlerde ise, toz kütlesi etanol ile hamur haline getirilmiştir. Vakumlu etüvde 50°C'de bir gece tutularak tamamen kuruması sağlandıktan sonra basılmıştır.

Hazırlanan karışımlar 250 bar kapasiteli hidrolik pres ile 10 saniye boyunca 150 bar basınca tabi tutulmuştur. Tablet kalıbından çıkarılan tabletin ağırlık ve boyut ölçümleri alınmıştır. Tablet yüksekliği yaklaşık 2±0,2 mm, çapı ise 13 mm olarak belirlenmiştir.

7.4.3 İlaç Salım Deneyleri

İlaç salımı için Bölüm 7.2.2'de hazırlanışı anlatılan sentetik vücut sıvısı kullanılmıştır. Bu çözelti çift cidarlı cam bir reaksiyon kabında sürekli olarak manyetik karıştırıcı ile karıştırma hızı 600 dev/dk'da sabit tutulmuştur. Sıcaklık sirkülasyonlu su banyosu yardımı ile 37°C'de sabit tutulduktan sonra hazırlanan tablet reaktörün içerisine bırakılmıştır. İlk 8 saat boyunca yarım saatte bir numune alınmıştır. Tablet yapısının ve salımın zamanla gösterdiği davranışa bağlı kalınarak numune alma süresi uzatılmıştır. Ölçüm, çözeltiden bir miktar alınıp doğrudan UV-Görünür Alan Spektrofotometresin de değerlendirilmesiyle yapılmıştır.

Sefazolinin konsantrasyonlarını belirlemek için Bölüm 7.4.3.1'deki kalibrasyon grafiği kullanılmıştır. İlaç salımı tamamlandıktan sonra sentetik vücut sıvısı-sefazolin çözeltisi dökülmüştür.

7.4.3.1 Sentetik Vücut Sıvısı-Sefazolin Sodyum Çözeltisi için Kalibrasyon Grafiğinin Oluşturulması

İlaç etken maddesi olarak kullanılan sefazolin sodyumun sentetik vücut sıvısındaki konsantrasyonun kalibrasyon grafiği UV-Görünür Alan Spektrofotometre cihazında oluşturulmuştur. Sefazolin sodyum çözeltisi karakteristik pikini 270 nm'de vermektedir ve bu dalga boyunda elde edilen değerler ile kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. 1000 ml'lik çözelti içersinde 73,38 mg sefazolin sodyum bulunmaktadır. Sentetik vücut sıvısında sefazolin sodyum çözeltisinin kalibrasyon grafiğinin çizilmesi için; %100, 80, 60, 50, 30, 20, 10 ve 5'lik standart çözeltiler hazırlanmıştır. UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde referans olarak sentetik vücut sıvısının okutulması ile her bir konsantrasyon için 270 nm'deki absorbans değerleri belirlenmiştir. Çizelge 7.2'de standart çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen 270 nm'deki absorbans değerleri verilmiştir.

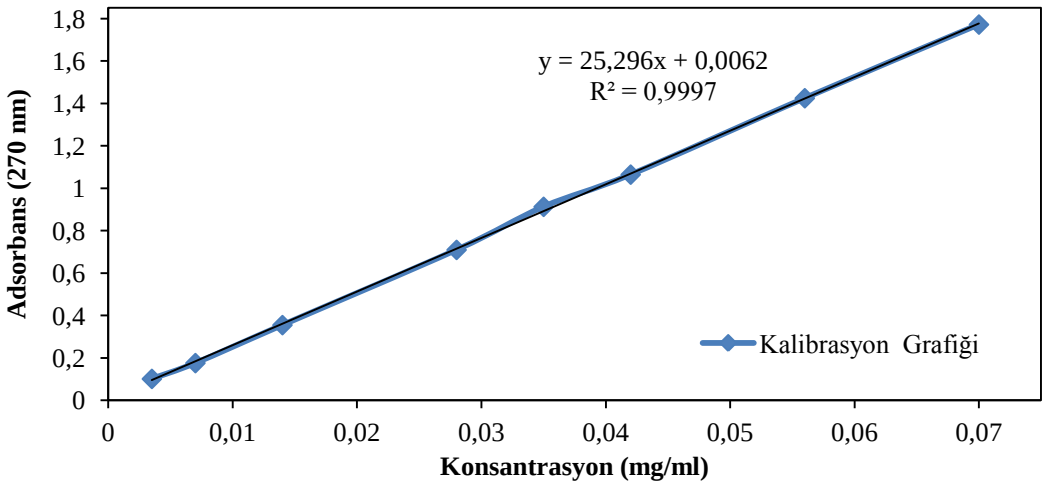
Çizelge 7.2 Sentetik vücut sıvısı-sefazolin sodyum çözeltisi için konsantrasyon değerlerine karşılık gelen adsorbans değerleri

Konsantrasyon (mg/ml)	**Absorbans Değerleri (270 nm)**
0,0035	0,1010
0,007	0,1755
0,014	0,3546
0,028	0,7092
0,035	0,9124
0,042	1,0642
0,056	1,4244
0,07	1,7717

Standart çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 7.2'de gösterilmiştir. Absorbans değerlerinin konsantrasyon ile ilişkisini gösteren eşitlik aşağıda verilmiştir.

$$A_{270} = (25{,}296 \times C_{\mathrm{CEF}}) + 0{,}0062 \qquad (R^2 = 0{,}9997) \qquad (7.1)$$

Eşitlik 7.1'de A_{270}; 270 nm'deki absorbans değerlerini, C_{CEF}; sefazolin konsantrasyonunu göstermektedir.



Şekil 7.2 Sentetik vücut sıvısı sefazolin kalibrasyon grafiği

BÖLÜM 8

SONUÇLAR

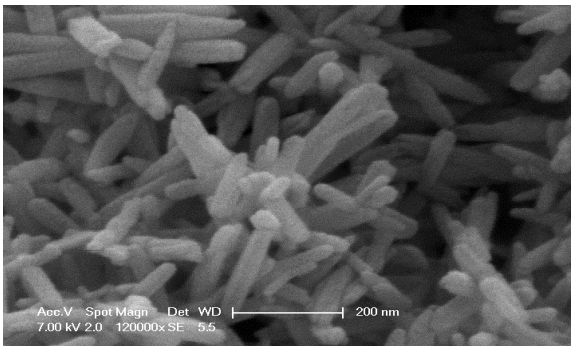
Tabletlerden sefazolin sodyumun salım davranışlarını incelemeden önce, hidroksiapatit kristalleri kesikli reaktörde üretilmiştir. Üretilen hidroksiapatitin karakterizasyonu yapıldıktan sonra, sefazolin sodyumun salım davranışları formülasyonlarda hidroksipropil metilselüloz, mikrokristalin selüloz ve hidroksiapatit miktarları değiştirilerek incelenmiştir.

8.1 Sentetik Hidroksiapatit Kristallerinin Karakterizasyonu

Bölüm 7.4.1'de anlatıldığı şekilde deneyler kesikli reaktörde gerçekleştirilmiştir. Sentetik hidroksiapatit kristallerinin FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), XRD (X-Ray Diffraction), SEM (Scanning Electron Microscope) analizleri yapılmıştır.

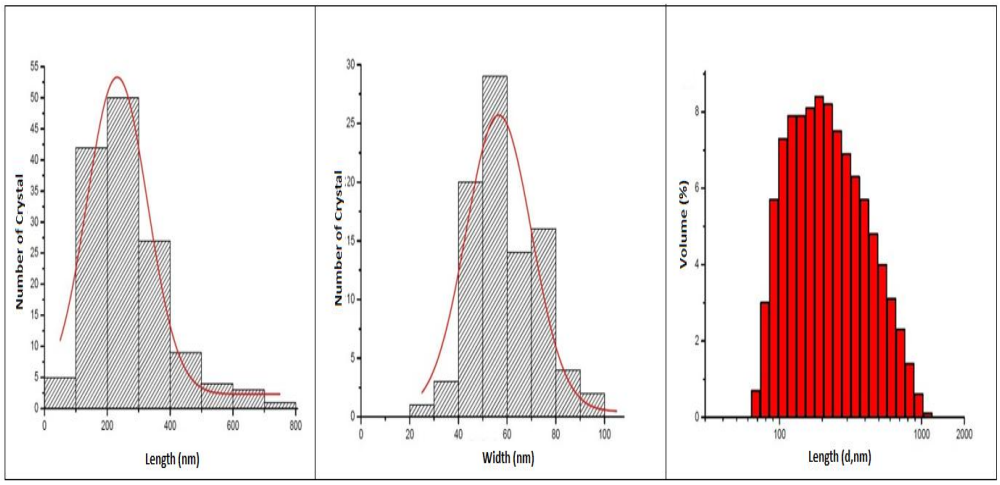
8.1.1 SEM Analizi

Şekil 8.1'de HAP kristallerinin SEM fotoğrafı incelendiğinde elde edilen aşı kristallerin çubuk şeklinde ve nanometre boyutunda olduğu görülmektedir.



Şekil 8.1 Hap kristallerinin SEM fotoğrafı

Şekil 8.2'de SEM fotoğraflarından yapılan ölçümler ve Nano-S'te elde edilen kristal boyut dağılımı verilmiştir. Kristallerin boy ortalaması 271,76 nm (standart sapma (STD): 127,9) ve en ortalaması 59,81 nm (STD: 13,65) olarak bulunmuştur. Nano-S'ten alınan kristal boyut dağılımı SEM fotoğraflarını destekler şekilde çıkmıştır. Nano-S ile yapılan ölçümlerde ortalama kristal boyu 234 nm bulunmuştur.

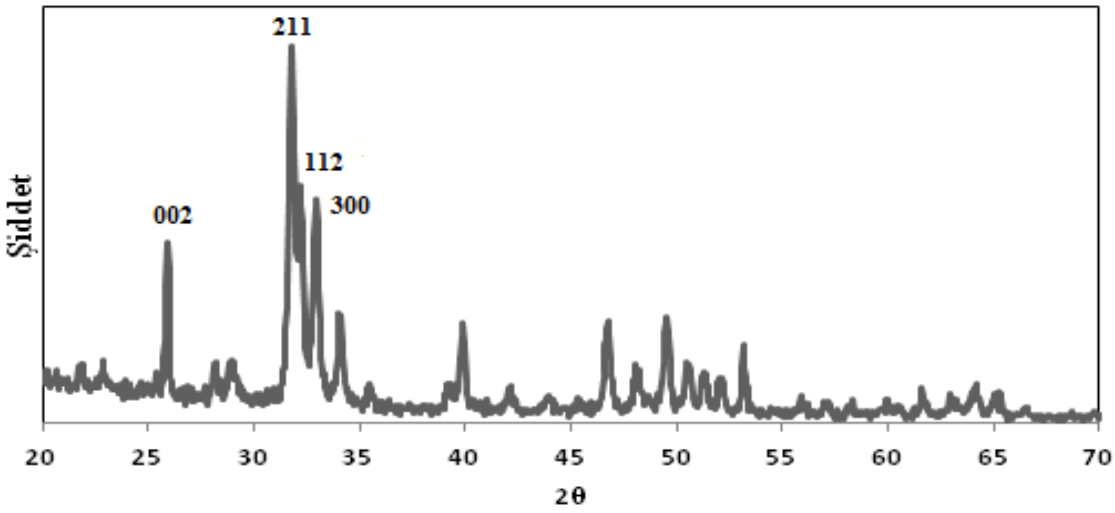


Şekil 8.2 Katkısız HAP için yapılan boyut analiz histogramları a) Boy (SEM), b) En (SEM), c) Nano-S partikül boyut dağılımı

8.1.2 XRD Analizi

Sentetik olarak üretilen kristallerin X-ışınları analizleri sonucunda Hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$) kristalleri olduğu doğrulanmıştır. Referans HAP şablonu JCPDS 01-072-1243 kart numaralı XRD analiz referansından alınmıştır. Elde edilen HAP kristallerinin X-ışınları difraktometre sonuçları Çizelge 8.1'de verilmiştir.

Şekil 8.3'de görülen keskin kırınım piklerinden anlaşıldığı üzere hidroksiapatit nanopartikülleri oldukça iyi kristalleşmiştir.



Şekil 8.3 Hidroksiapatit XRD diyagramı

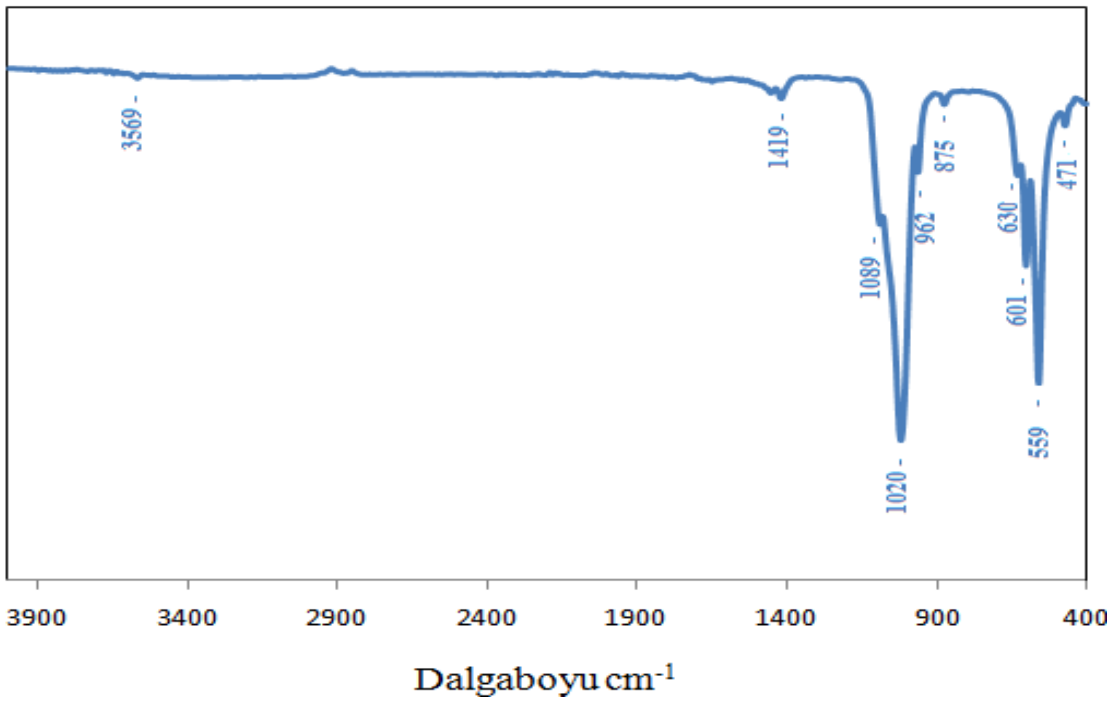
Çizelge 8.1 HAP kristallerinin X-ışını difraktometre değerleri

HAP Kristali			**JCPDS 01-072-1243**		
2θ	**d[Å]**	**Relatif şiddet (%)**	**2θ**	**d[Å]**	**Relatif şiddet (%)**
26,0477	3,418	51,04	25,875	3,440	37,8
31,9311	2,800	100	31,741	2,817	100
33,0737	2,706	61,06	32,868	2,722	56,5
34,1679	2,622	26,66	34,045	2,631	22,3
39,9502	2,255	21,85	39,756	2,265	19,3
46,8211	1,93875	30,21	46,661	1,945	26,7
49,5562	1,83796	37,49	49,464	1,841	29,4
50,6301	1,80147	14,7	50,431	1,808	17
52,1535	1,75237	13,3	52,036	1,756	12,2
53,2753	1,71809	21,2	53,203	1,720	14

8.1.3 FT-IR Analizi

Şekil 8.4'de FT-IR spektrumunda 3571 cm^{-1} civarındaki zayıf pik HAP kristalindeki O-H grubunu göstermektedir. 1089-1020 cm^{-1} arasında PO_4^{-3} grubunun titreşimi ve

601 - 559 cm^{-1} arasında orta şiddette O-P-O bağının üçlü bir deformasyon titreşimi görülmektedir. 962 cm^{-1} ve 875 cm^{-1} civarındaki zayıf pikler ise HPO_4^{-2} grubunu belirtmektedir. 630 cm^{-1} civarında görülen pik, OH- grubuna ait titreşimdir. 1600 cm^{-1} ve 1452 – 1410 cm^{-1} civarında görülen zayıf titreşim CO_3^{-2} gruplarının varlığını gösterir. Bu ortamdaki CO_2^{-2} nin tam olarak uzaklaştırılamadığını belirtmektedir.



Şekil 8.4 Saf hidroksiapatit kristallerinin FT-IR sprekturumu

8.2 İlaç Salım Deneyleri

Hazırlanan bütün tabletlerde sefazolin sodyum ağırlıkça aynı miktarda tutulmuştur. Çalışmalar toplam tablet ağırlığı ve katkı maddelerinin ağırlıkça yüzdelerinde değişiklikler yapılarak tamamlanmıştır. Ayrıca, tablet hazırlama yönteminde değişikliğe gidilerek, yaş granülasyon yönteminin salıma etkisi incelenmiş ve en uygun çalışma koşullarına ulaşmak amaçlanmıştır.

8.2.1 Tekli Matriks Sistemlerden Sefazolin Salımı

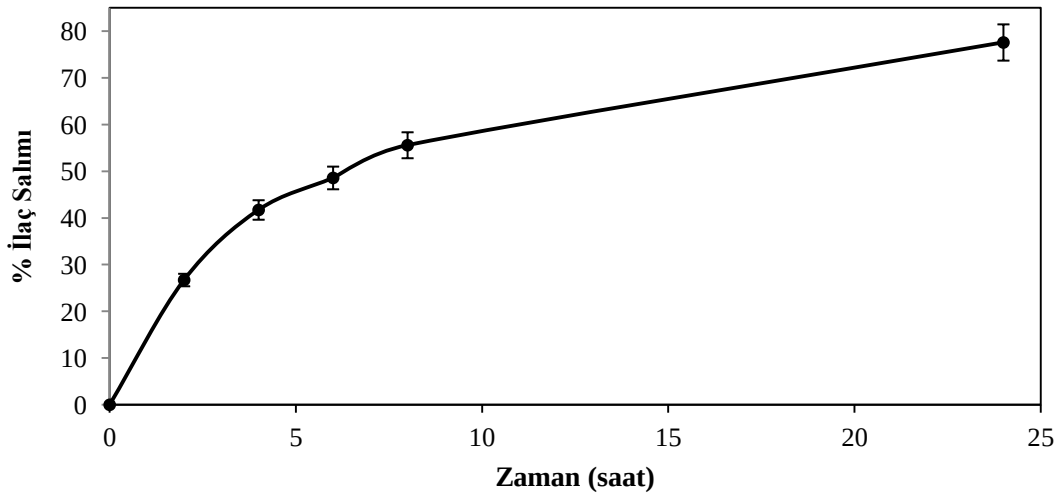
Bölüm 7.4.2'de bahsedilen tablet formülasyon bölümünde anlatılan, kuru karışımların doğrudan basılması yöntemi kullanılarak tabletler hazırlanmıştır. Sefazolin sodyum, sırasıyla HPMC, MCC ve HAP ile karıştırılmış ve hazırlanan tabletlerden salım hızı gözlenmiştir. Toplam ağırlığı 300 mg olarak belirlenen tabletlerde, sefazolin sodyumun ağırlıkça miktarı (73,38 mg/1000ml) Bölüm 7.4.2'de belirtildiği gibi sabit tutulmuştur.

Her bir maddenin hem salıma hem de tabletin fiziksel yapısına etkisi incelenmiştir. UV cihazı ile ölçümler sonrasında ulaşılan konsantrasyon değerleri, grafiksel olarak düzenlenmiştir. Çizelge 8.2'de tekli sistemler için hazırlan tabletlerin formülasyonları verilmiştir.

Çizelge 8.2 Tekli matriks sisteminde oluşturulan tablet formülasyonları

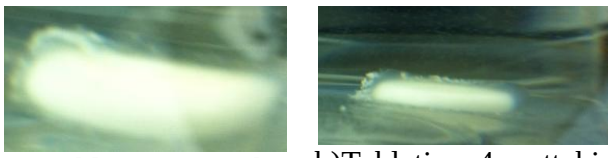
Formülasyon Numarası:	**Sefazolin Sodyum**		**HPMC**		**MCC**		**HAP**	
	mg	**%**	**mg**	**%**	**mg**	**%**	**mg**	**%**
1	73,38	24,46	226,62	75,54	-	-	-	-
2	73,38	24,46	-	-	226,62	75,54	-	-
3	73,38	24,46	-	-	-	-	226,62	75,54

Çizelge 8.2'de verilen formülasyon 1 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.5'te verilmiştir. Salımın 24. saatlik konsantrasyon ile yüzdelik salım değerleri 0,0543 mg/ml ve %77,57'dir.



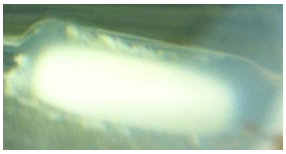
Şekil 8.5 HPMC-Sefazolin sodyum katkılı tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Salım boyunca tablette gözlenen değişmeler belli saatlerde alınan görüntüler ile takip edilmiştir. Şekil 8.6'da HPMC katkılı tabletin 24. saate kadar ki görünümü halleri verilmektedir.



a) Tabletin 2.saatteki görünümü

b)Tabletin 4.saatteki görünümü



c)Tabletin 6.saatteki görünümü



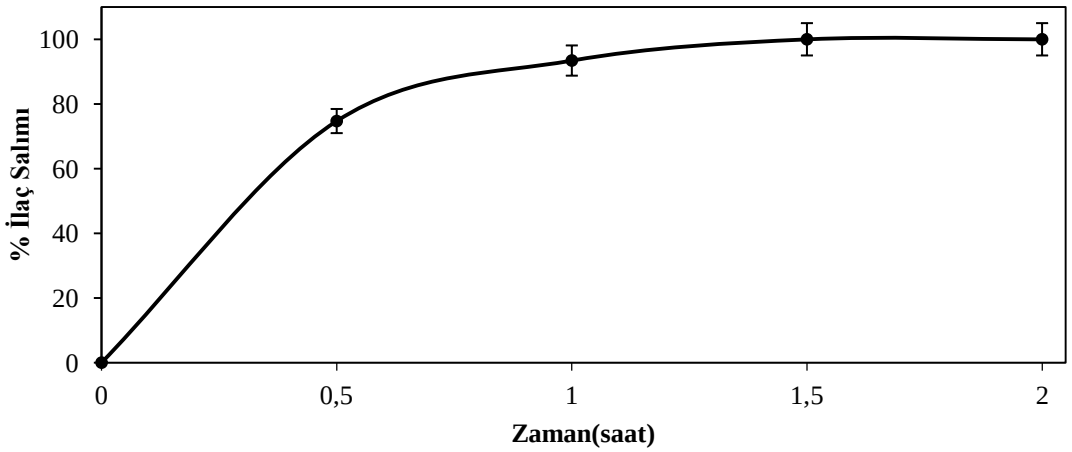
d)Tabletin 8.saatteki görünümü



e)Tabletin 24.saatteki görünümü

Şekil 8.6 HPMC-Sefazolin sodyum katkılı tabletin a)2.saat, b)4.saat, c)6.saat, d)8.saat ve e)24.saatteki görünümleri

Çizelge 8.2'de verilen formülasyon 2 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.7'de verilmiştir. Salım 2 saatte sonlanmıştır ve ulaşılan konsantrasyon ile yüzdelik salım değerleri 0,07 mg/ml ve %100'dür.



Şekil 8.7 MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

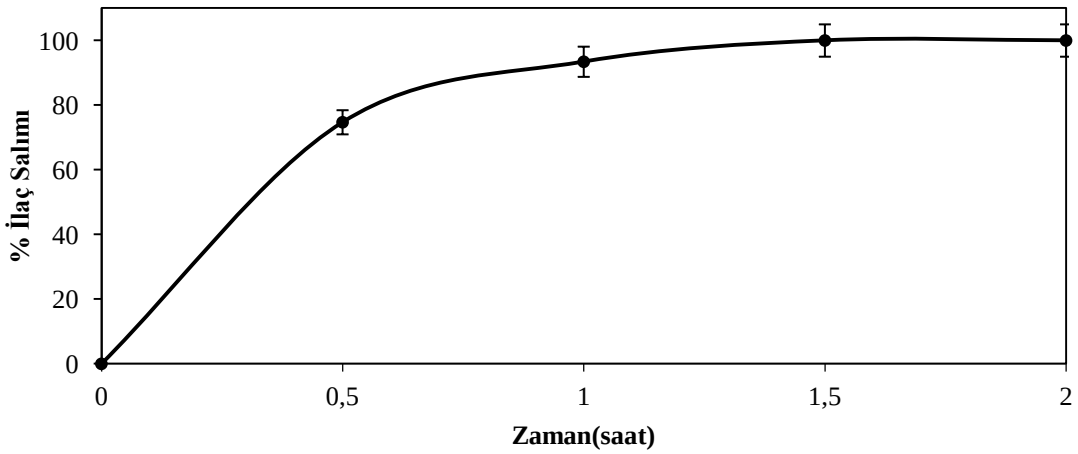
Salım boyunca tablet yüzeyinde gözlenen değişmeler belli saatlerde alınan görüntüler ile takip edilmiştir. Şekil 8.8'de MCC katkılı tabletlerin 2 saatlik dağılım halleri verilmektedir.



a)İlk 30.dakikadaki görünüm b)İlacın 2.saatteki görünümü

Şekil 8.8 MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletin a)30.dakika ve b)2.0 saatteki görünümleri

Çizelge 8.2'de verilen formülasyon 3 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.9'da verilmiştir. Salım 2 saatte sonlanmıştır ve ulaşılan konsantrasyon ile yüzdelik salım değerleri 0,07 mg/ml ve %100'dür.



Şekil 8.9 HAP-Sefazolin sodyum katkılı tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Salım boyunca tablet yüzeyinde gözlenen değişmeler belli saatlerde alınan görüntüler ile takip edilmiştir. Şekil 8.10'da HAP katkılı tabletin 2 saatlik dağılım halleri verilmektedir.



a)İlk 30.dakikadaki görünüm



b)İlacın 2. saatteki görünümü

Şekil 8.10 HAP-Sefazolin sodyum katkılı tabletin a)30.dakika ve b)2.0 saatteki dağılım halleri

Tekli Matriks Sistemlerden İlaç Salımının Değerlendirilmesi

Sefazolin sodyum ile yardımcı maddelerin toz olarak karıştırılıp, salımın incelendiği çalışmada, hazırlanan formülasyonların salım sonuçları Çizelge 8.3'te verilmiştir. Çizelge 8.3'teki sonuçlar değerlendirildiğinde, HPMC–Sefazolin sodyum (fromulasyon 1) içeren tabletten ilaç salımının oldukça yavaş olduğu görülmektedir. HPMC hidrofilik özellikli bir polimer olması nedeniyle beklenilen bir davranış göstermiştir. Oluşturduğu jel tabaka ile ilacı içerisinde hapsetmesi Çizelge 8.4'de gösterilmiştir. Ayrıca HPMC'nin zaman ile tablet bütünlüğünü sağlamakta yetersiz kaldığı ve uygun bir ilaç taşıyıcısı ile kullanıldığında daha etkili olabileceğini göstermiştir. MCC–Sefazolin sodyum (formülasyon 2) ile HAP–Sefazolin sodyum (formülasyon 3) içeren tabletlerin ilk yarım saatlik salım sonuçları incelendiğinde, MCC'nin kısmi şişebilme özelliği sayesinde HAP'a göre daha az salım verdiği görülmüştür. Ancak tablet bütünlüğünü korumada MCC yetersiz kalmıştır. HAP–Sefazolin sodyum içeren tabletten ilaç salımı incelendiğinde, HAP–Sefazolin sodyum arasındaki etkileşimin yetersiz kalması sonucu bağlanma olmadığı ve bu nedenle de salım hızının çok hızlı bir şekilde başlayıp, tamamlandığı görülmüştür. Ancak bu çalışma ile HAP'ın tablet bütünlüğünü korumadaki etkisi anlaşılmıştır. Çünkü tablet bütünlüğü neredeyse hiç bozulmamıştır. Bu nedenle, HAP–Sefazolin sodyum etkileşimi uygun bağlayıcılarla arttırıldığında daha uzun süreli salım profilleri elde edilebileceği düşünülmüştür. MCC ve HAP içeren tabletlerin zamanla uğradıkları deformasyonlar Çizelge 8.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 8.3 Tekli matriks sistemler de elde edilen sonuçların değerlendirmesi

Formülasyon No	İlk 30 dakikada salınan ilaç miktarı (%)	2.0 saatte salınan ilaç miktarı (%)	24. saatte salınan ilaç miktarı (%)
1	11,71	26,71	77
2	32,14	100,00	-
3	74,71	100,00	-

Çizelge 8.4 Tekli matriks sistemler de tabletlerin sentetik vücut sıvısında zaman ile görünümleri

Formülasyon Numarası		
1	**2**	**3**
 2.Saatteki görünüm  8. Saatteki görünüm  24. Saatteki görünüm	 İlk 30.dakikadaki görünüm  2.0 saatteki görünüm	 İlk 30.dakikadaki görünüm  2.0 saatteki görünüm

8.2.2 İkili Matriks Sistemlerden Sefazolin Salımı

Bu çalışmalar da sefazolin sodyum salımı hazırlanan tabletlerdeki HPMC ve MCC yüzdelik içerikleri değiştirilerek incelenmiştir. Tablet ağırlıkları değiştirildiğinde salımdaki değişikler gözlemlenmiştir.

8.2.2.1 Tablet Ağırlığının Sefazolin Salımına Etkisi

Tablet ağırlıklarının salıma etkisini gözlemlemek için, Bölüm 7.4.2'de belirtilen minimum tablet ağırlığı olarak seçilen 250 mg'lık karışıma dışarıdan MCC eklenerek

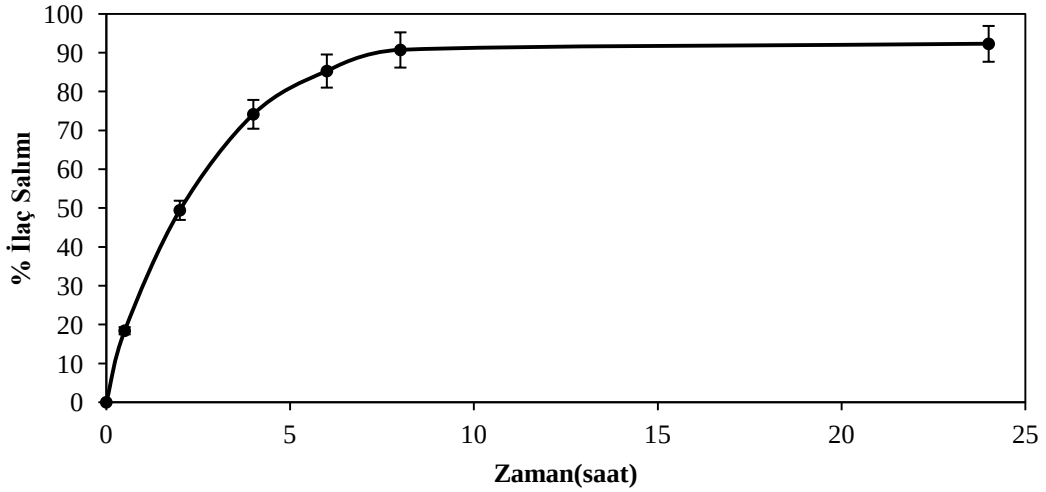
300, 350 ve 400 mg'lık tabletler hazırlanmıştır. Tablet ağırlığında yapılan çeşitlendirme ile tablet içerisinde değişen bileşen dağılımın ilaç salımına etkisi araştırılımıştır.

Bu amaçla tabletler Bölüm 7.4.2'te belirtilen kuru karışımların doğrudan basılması yöntemine göre hazırlanmıştır. UV cihazı ile ölçümler sonrasında ulaşılan konsantrasyon değerleri, grafiksel olarak düzenlenmiştir. Çizelge 8.5'te ağırlıkları farklı olan tabletlerin formülasyonları verilmiştir.

Çizelge 8.5 Toplam ağırlıkları farklı olan tabletlerin formülasyonları

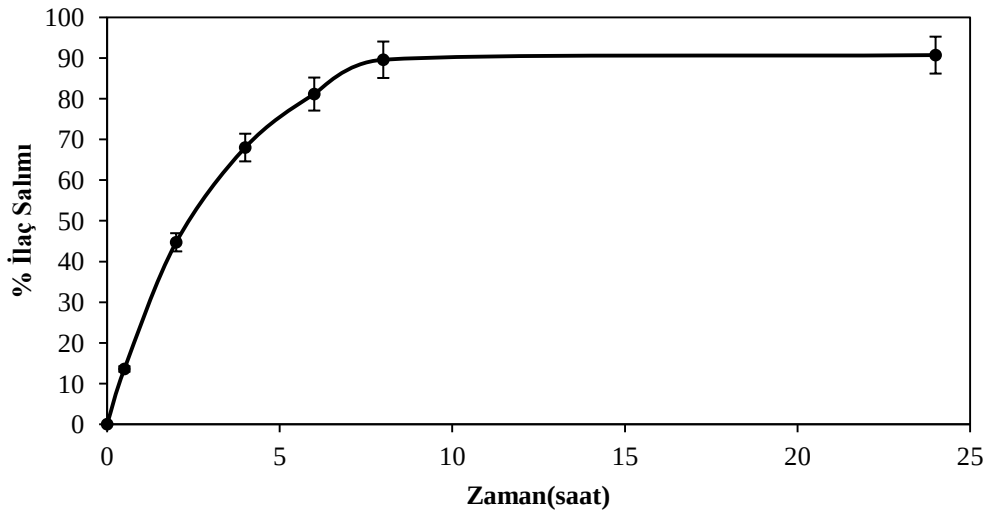
Formülasyon Numarası	**Sefazolin sodyum**		**HPMC**		**MCC**		**Toplam Ağırlık (mg)**
	mg	**%**	**mg**	**%**	**mg**	**%**	
4	73,38	29,35	60	24,00	116,62	46,65	250
5	73,38	24,46	60	20,00	166,62	55,54	300
6	73,38	20,97	60	17,14	216,62	61,89	350
7	73,38	18,34	60	15,00	266,62	66,66	400

Çizelge 8.5'de verilen formülasyon 4 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.11'de verilmiştir. Salım 24. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0646 mg/ml konsantrasyonunda (%92,29) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir**.**



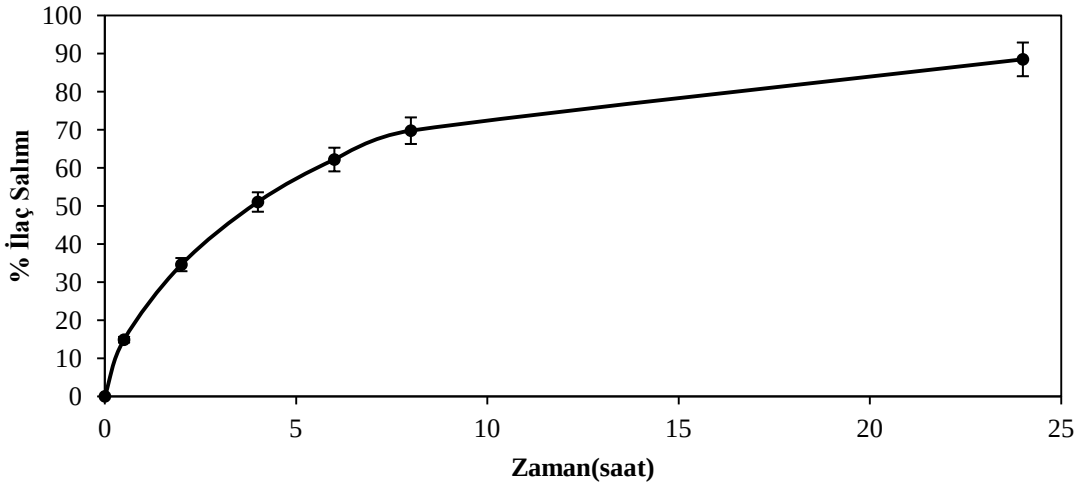
Şekil 8.11 Toplam tablet ağırlığı 250 mg olan tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Çizelge 8.5'de verilen formülasyon 5 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.12'de verilmiştir. Salım 24. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0635 mg/ml konsantrasyonunda (%90,71) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir**.**



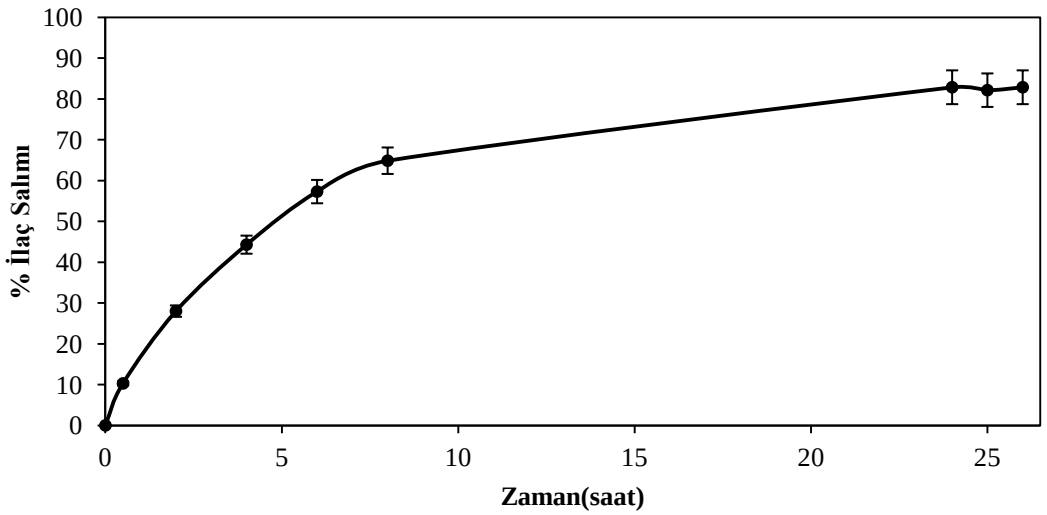
Şekil 8.12 Toplam tablet ağırlığı 300 mg ağırlıklı tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Çizelge 8.5'de verilen formülasyon 6 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.13'de verilmiştir. Salım 24. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0619 mg/ml konsantrasyonunda (%88,43) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir**.**



Şekil 8.13 Toplam tablet ağırlığı 350 mg olan tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Çizelge 8.5'de verilen formülasyon 7 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.14'de verilmiştir. Salım 26. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,058 mg/ml konsantrasyonunda (%82,86) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir**.**



Şekil 8.14 Toplam tablet ağırlığı 400 mg olan tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

8.2.2.2 400 mg Ağırlığındaki Tabletlerden Sefazolin Salımı

İlaç salımına formülasyondaki ilaç-polimer ilişkisinin oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Bölüm 8.2.2.1'de yapılan çalışmalar da ilacın toplam salım yüzdelerine bakıldığında 400 mg'lık çalışmanın beklendiği gibi salım verdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle; 400 mg'lık tablet kullanılarak, tabletteki HPMC ve MCC miktarlarındaki değişikliklerin hem salıma hem de tabletin fiziksel yapısına etkisi incelenmiştir.

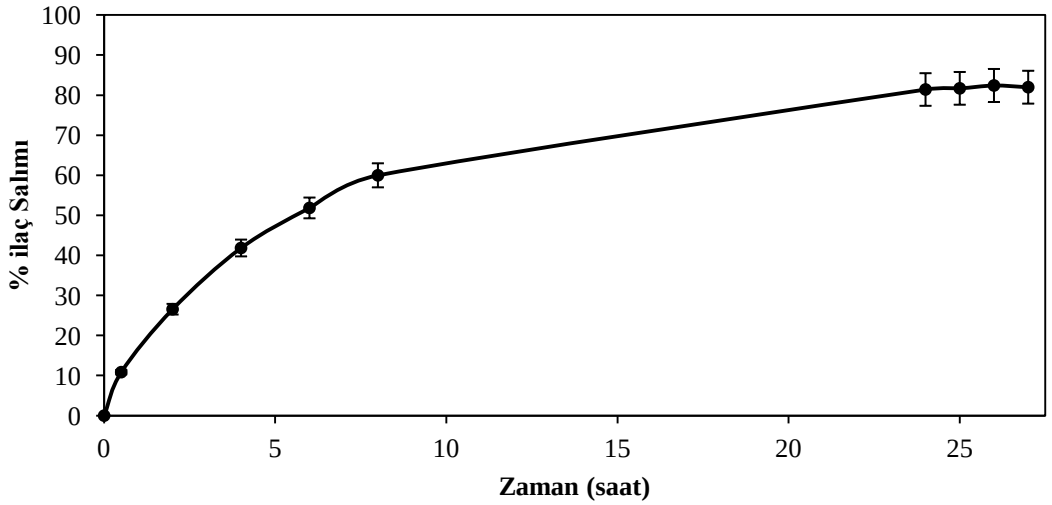
Tabletler hazırlanırken Bölüm 7.4.2'de tablet formülasyon bölümünde anlatılan doğrudan tablet basma yöntemi kullanılarak tabletler hazırlanmıştır. UV cihazı ile ölçümler sonrasında ulaşılan konsantrasyon değerleri, grafiksel olarak düzenlenmiştir. Çalışmanın tablet formülasyonları Çizelge 8.6'da gösterilmektedir.

Çizelge 8.6 400 mg ağırlığındaki tabletlerin formülasyonları

Formülasyon Numarası	**Sefazolin Sodyum**		**HPMC**		**MCC**	
	(mg)	**%**	**(mg)**	**%**	**(mg)**	**%**
7	73,38	18,34	60	15,00	266,62	66,66
8	73,38	18,34	110	27,50	216,62	54,16
9	73,38	18,34	160	40,00	166,62	41,66
10	73,38	18,34	210	52,50	116,62	29,16

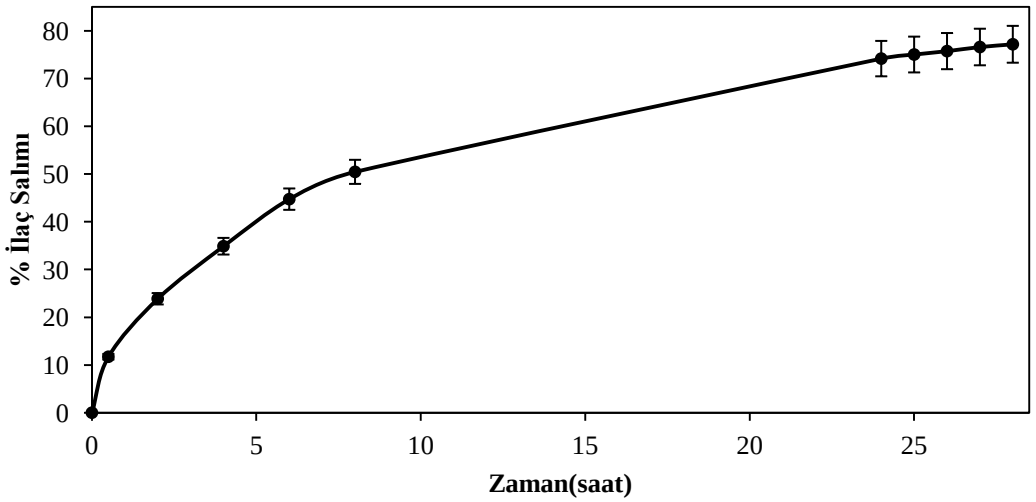
Formülasyon 7'nin tabletten salımı 24. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,058 mg/ml konsantrasyonunda (%82,86) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir**.**

Çizelge 8.6'da verilen formülasyon 8 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.15 de verilmiştir. Salım 27. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0573 mg/ml konsantrasyonunda (%82,00) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir**.**



Şekil 8.15 % 27,5 HPMC katkılı 400 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

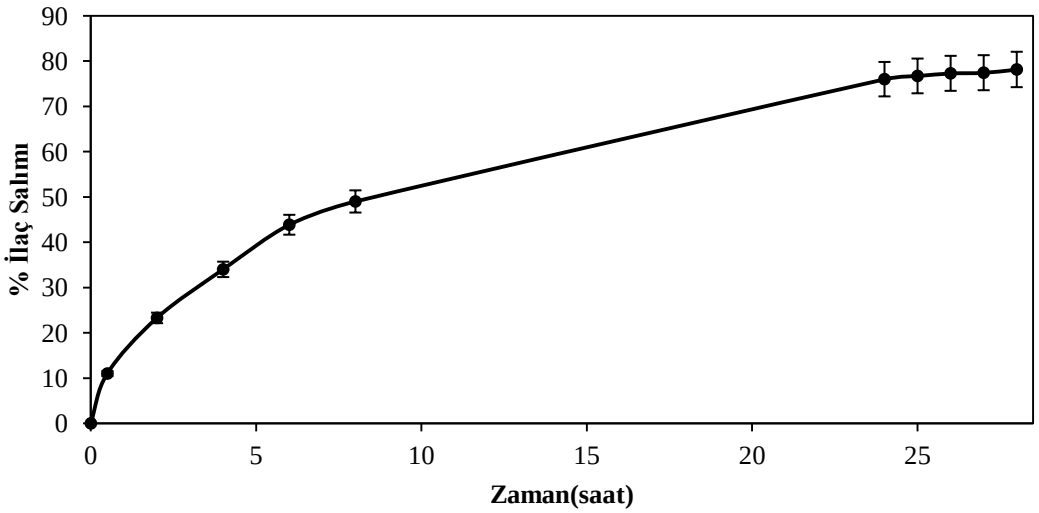
Çizelge 8.6'da verilen formülasyon 9 için yapılan deney de zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.16'da verilmiştir. Salım 28. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,054 mg/ml konsantrasyonunda (%77,14) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir**.**



Şekil 8.16 % 40 HPMC katkılı 400 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

HPMC miktarın en fazla olduğu bu çalışmada, tablet içeriği Çizelge 8.6'da verilen formülasyon 10 için yapılan deney de zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği

Şekil 8.17'de verilmiştir. Salım 28. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0547 mg/ml konsantrasyonunda (%78,14) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir**.**



Şekil 8.17 %52,5 HPMC katkılı 400 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

İkili Matriks Sistemlerden İlaç Salımın Değerlendirilmesi

Etken madde olarak seçilen sefazolin sodyum antibiyotiğinin HPMC ve MCC ile karıştırılarak salım incelenmesi yapılmıştır.

Yüksek çözünürlüğe sahip ilaçların matriks formülasyonuna HPMC ve MCC'nin ilave edilmesinin salım hızını düşürücü etki yaptığı bilinmektedir [47].

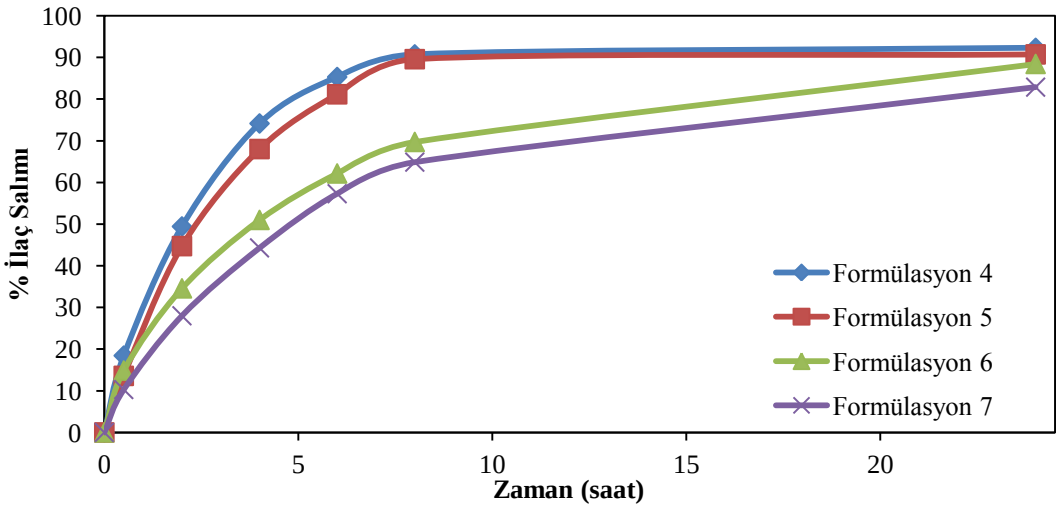
Öncelikli olarak tablet ağırlıklarının salım üzerinde etkisini gözlemleyebilmek için, Çizelge 8.5'te belirtilen çeşitli formülasyonlar hazırlanmıştır. Etken madde ve HPMC miktarca sabit tutulmuştur. Karışıma MCC eklenerek toplam tablet ağırlığı arttırılmıştır. Çizelge 8.7'de belirli saatlerde salınan ilaç miktarları % salım olarak verilmiştir. Benzer şekilde Şekil 8.18'de tabletlerin zamanla gösterdikleri salım davranışları gösterilmektedir. Buna göre, 400 mg'lık tabletlerin diğer tabletlerden önemli ölçüde farklı bir davranış gösterdiği, 24 saatlik toplam çalışma süresince en az salımı verdiği anlaşılmaktadır.

Tabletteki polimer konsantrasyonun artışı difüzyon yolunu daha da arttırmaktadır. Bu olay ilacın efektif difüzyon katsayısını azaltmakta ve böylelikle, salım hızını azaltmaktadır [72]. Ayrıca genellikle tablet içindeki ilaç oranı arttırıldığında yüksek oranda salım vereceği bilinmektedir [47]. Ancak çalışmamız da tablet ağırlığı artışı ile

ilaç yüzdeliği azalmaktadır. Bu nedenle, 400 mg'lık tablet beklenilen bir davranış göstermiştir.

Çizelge 8.7 Toplam ağırlıkları farklı olan tabletlerden salınan ilaç miktarları

Formülasyon Numarası	Salınan ilaç miktarı (%)					
	30 dakika	2.0 saat	4.0 saat	6.0 saat	8.0 saat	24.0 saat
4	18,43	49,43	74,14	85,29	90,71	92,57
5	13,57	44,71	68,00	81,14	89,57	90,71
6	14,86	35,57	51,00	62,14	69,71	88,43
7	10,29	28,00	44,29	57,29	64,86	82,86



Şekil 8.18 Toplam ağırlıkları farklı olan tabletlerin % ilaç salım-zaman grafiği

Bölüm 8.2.1'de yapılan çalışmalarda HPMC'nin ilaç salımında etkili olduğu belirtilmiştir. Çizelge 8.7'de verilen toplu sonuçlara bakıldığında formülasyon 7'nin yani 400 mg ağırlığındaki tabletin en iyi sonucu verdiği anlaşılmıştır. Polimer miktarının artması ile polimer içindeki çapraz bağ oranın arttığı ve bu artışın, jel vikozitesinin ve dolambaçlılığın (tortuosity) artmasına neden olduğu ve salım hızında düşürücü etki yaptığı bilinmektedir [47]. Ancak yüksek orandaki HPMC kullanılmasının salıma önemli etki yapmaması ve tablet bütünlüğünün korunmasında yetersiz kalması nedeniyle en uygun MCC-HPMC oranı belirlenmiştir.

Tablet içerisindeki HPMC miktarının artışı ile salınan ilaç miktarının azaldığı Çizelge 8.8'de gösterilmektedir. Tabletlerin ilk yarım saat için salım hızlarının karşılaştırmasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. HPMC miktarının %15'den (formülasyon 7) %40'a (formülasyon 9) çıkarıldığında, ilk 24 saat için salımın %82,86'dan %74,14'e düştüğü görülmüştür. Ancak HPMC miktarının daha fazla arttırılması (%53, formülasyon 10) ile salım hızında bir değişme gözlenmemiştir.

400 mg ağırlığındaki tabletlerde, HPMC miktarı %27,5 olan formülasyon 8 en uygun formülasyon içeriği olarak seçilmiştir.

Çizelge 8.8 HPMC değişkenli 400 mg ağırlığındaki tablerden salınan ilaç miktarları

Formülasyon Numarası	**Salınan ilaç miktarı (%)**							
	30 dakika	**2.0 saat**	**4.0 saat**	**6.0 saat**	**8.0 saat**	**24.0 saat**	**26.0 saat**	**28.0 saat**
7	10,29	28,00	44,29	57,29	64,86	82,86	82,86	82,86
8	10,86	26,57	41,86	51,86	60,00	81,43	81,71	82,00
9	11,71	23,86	34,86	44,71	50,43	74,14	75,71	77,14
10	11,00	23,29	34,00	43,86	49,00	75,57	77,29	78,14

8.2.3 Üçlü Matriks Sistemlerden İlaç Salımı

Yapılan bu çalışmada tablet içindeki HAP miktarının etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. HAP biyouyumluluğu yüksek bir biyomalzemedir. Dolgu maddesi olarak kullanılan MCC ile belli oranda yer değiştirilmesi sağlanarak hem tabletin mekaniksel özelliklerinin arttırılması hem de HAP-ilaç etkileşimin geliştirilerek salım hızının azaltılması amaçlanmıştır.

HAP'ın matriks yapısına katılması ile üçlü matriks sistemler tasarlanmıştır. Formülasyonlarda ilaç ve HPMC miktarları sabit tutularak 300 ve 400 mg'lık tabletlerden ilaç salımı incelenmiştir.

8.2.3.1 HAP İçeren 300 mg lık Tabletlerden Sefazolin Salımı

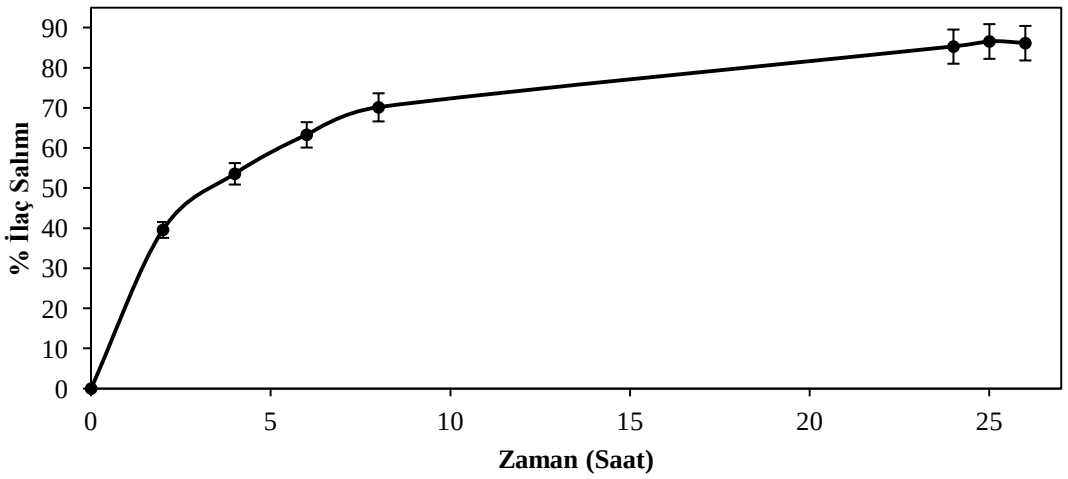
Tablet ağırlığı 300 mg olan sistemlerde, HAP kademeli olarak eklenmiştir. Tabletler Bölüm 7.4.3'de belirtilen kuru karışımların doğrudan basılması yöntemine göre

hazırlanmıştır. UV cihazı ile ölçümler sonrasında ulaşılan konsantrasyon değerleri, grafiksel olarak düzenlenmiştir. Çizelge 8.9'da tabletlerin formülasyonları verilmiştir.

Çizelge 8.9 HAP katkılı 300 mg ağırlığındaki tabletlerin formülasyonları

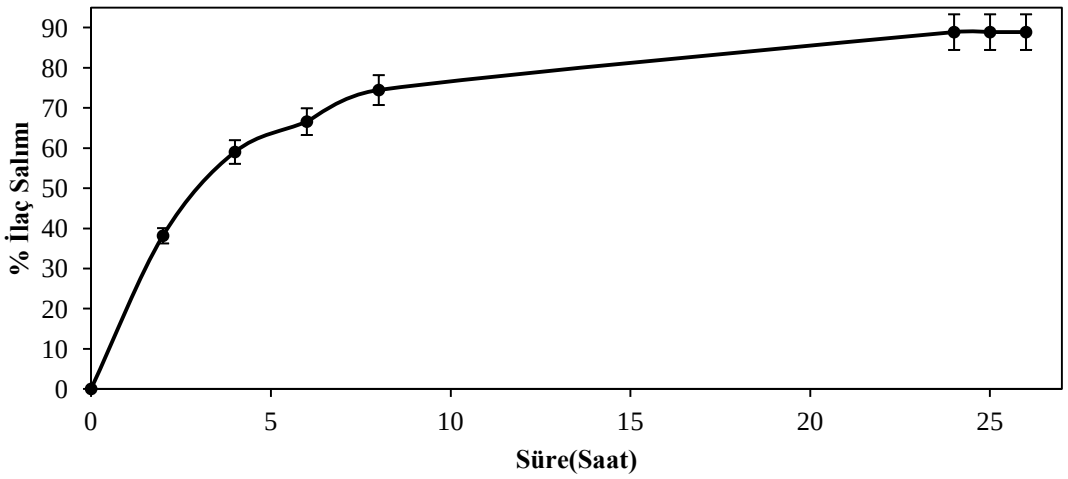
Formülasyon Numarası	Sefazolin sodyum		HPMC		MCC		HAP	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
11	73,38	24,46	60	20,00	141,62	47,21	25	8,33
12	73,38	24,46	60	20,00	116,62	38,87	50	16,67
13	73,38	24,46	60	20,00	66,62	22,21	100	33,33
14	73,38	24,46	60	20,00	16,62	5,54	150	50,00

Çizelge 8.9'da verilen formülasyon 11 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.19'da verilmiştir. Salım 26. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0606 mg/ml konsantrasyonunda (%86,57) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir.



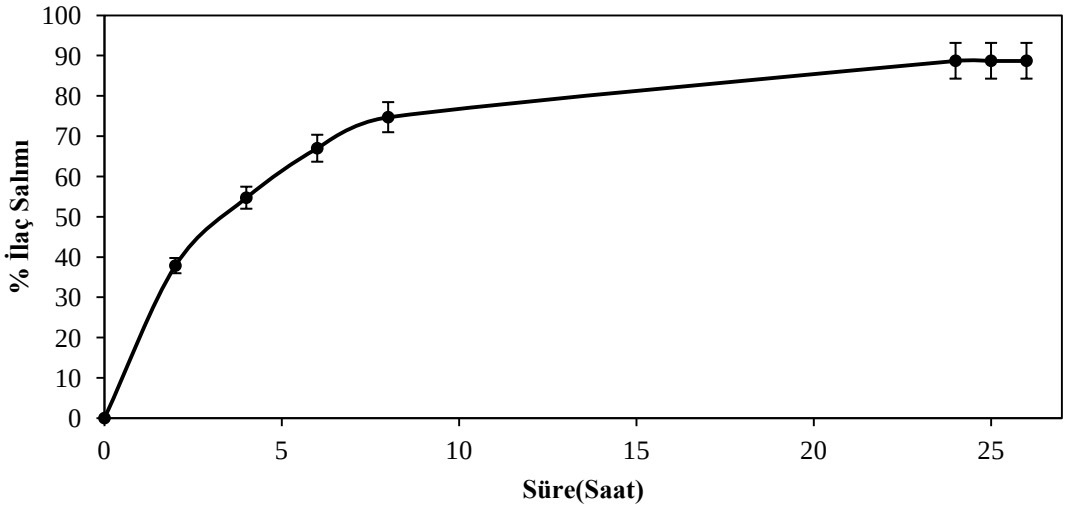
Şekil 8.19 % 8,33 HAP içeren 300 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Çizelge 8.9'da verilen formülasyon 12 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.20'de verilmiştir. Salım 26. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0622 mg/ml konsantrasyonun da (%88.86) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir.



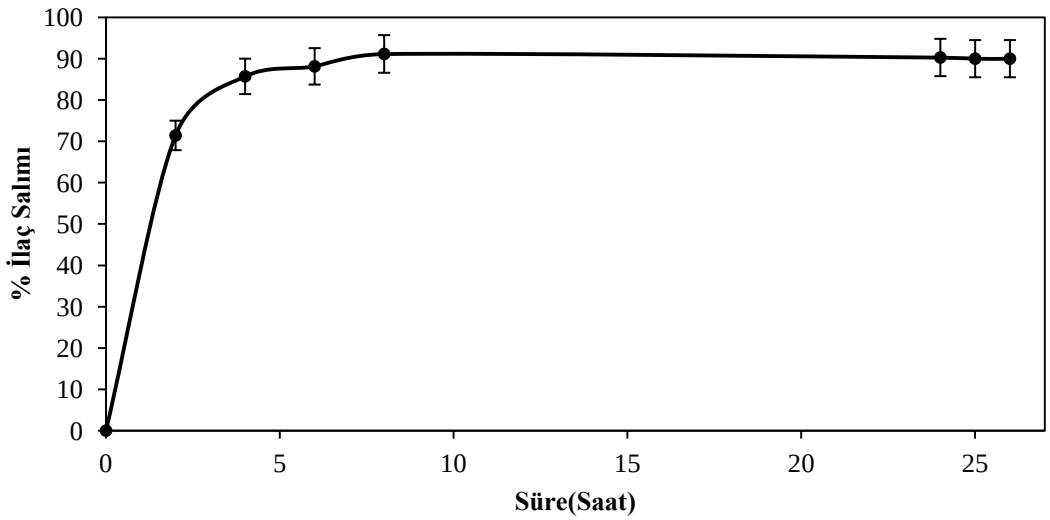
Şekil 8.20 % 16,67 HAP içeren 300 mg ‘lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Çizelge 8.9’da verilen formülasyon 13 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.21’de verilmiştir. Salım 26. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0621 mg/ml konsantrasyonun da (%88.71) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir.



Şekil 8.21 % 33,33 HAP içeren 300 mg’lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Çizelge 8.9’da verilen formülasyon 14 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.22’de verilmiştir. Salım 26. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0632 mg/ml konsantrasyonun da (%90) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir.



Şekil 8.22 % 50 HAP içeren 300 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

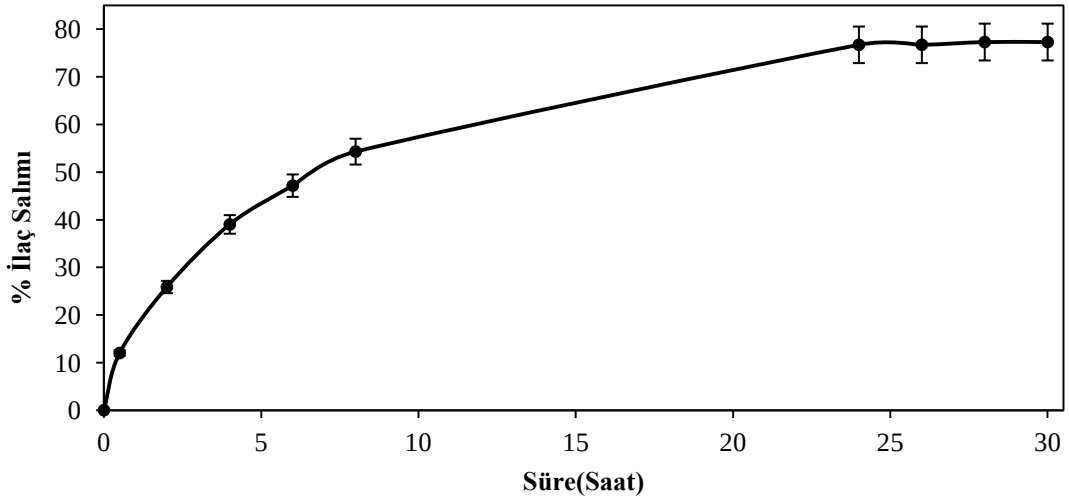
8.2.3.2 HAP İçeren 400 mg lık Tabletlerden Sefazolin Salımı

Tablet içerisindeki HPMC miktarı, Bölüm 8.2.2'de HPMC değişkenli 400 mg'lık tablet ağırlığı için yapılan deneyler içerisinde, formülasyon 8 yani %27,5 HPMC içerikli tabletin bu çalışma ile daha iyi geliştirileceği düşünülmüştür. Tabletler Bölüm 8.4.3'de belirtilen doğrudan basım yöntemine göre hazırlanmıştır. UV cihazı ile ölçümler sonrasında ulaşılan konsantrasyon değerleri, grafiksel olarak düzenlenmiştir. Çizelge 8.10'de tabletlerin formülasyonları verilmiştir.

Çizelge 8.10 HAP katkılı 400 mg ağırlığındaki tabletlerin formülasyonları

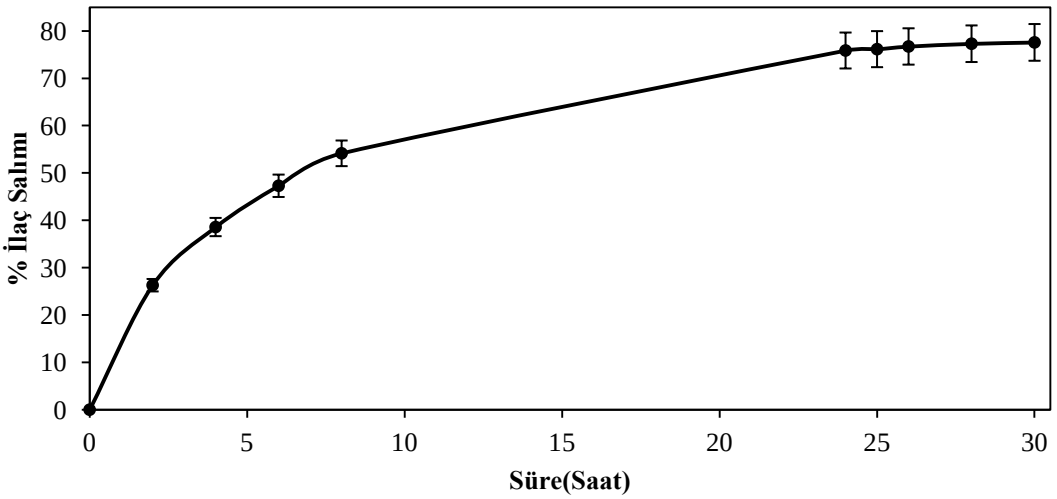
Formülasyon Numaras:	**Sefazolin Sodyum**		**HPMC**		**MCC**		**HAP**	
	mg	**%**	**mg**	**%**	**mg**	**%**	**mg**	**%**
15	73,38	18,34	110,00	27,50	166,62	41,66	50,00	12,50
16	73,38	18,34	110,00	27,50	116,62	29,16	100,0	25,00

Çizelge 8.10'da verilen formülasyon 15 için yapılan deneyin zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.23'de verilmiştir. Salım 30. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0541 mg/ml konsantrasyonun da (%77,29) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir.



Şekil 8.23 % 12,5 HAP içeren 400 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Çizelge 8.10'da verilen formülasyon 16 için yapılan deney de zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.24'de verilmiştir. Salım 30. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,0529 mg/ml konsantrasyonun da (%77,57) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir.



Şekil 8.24 % 25 HAP içeren 400 mg'lık tabletin % ilaç salım-zaman grafiği

Üçlü Matriks Sistemlerden İlaç Salımının Değerlendirilmesi

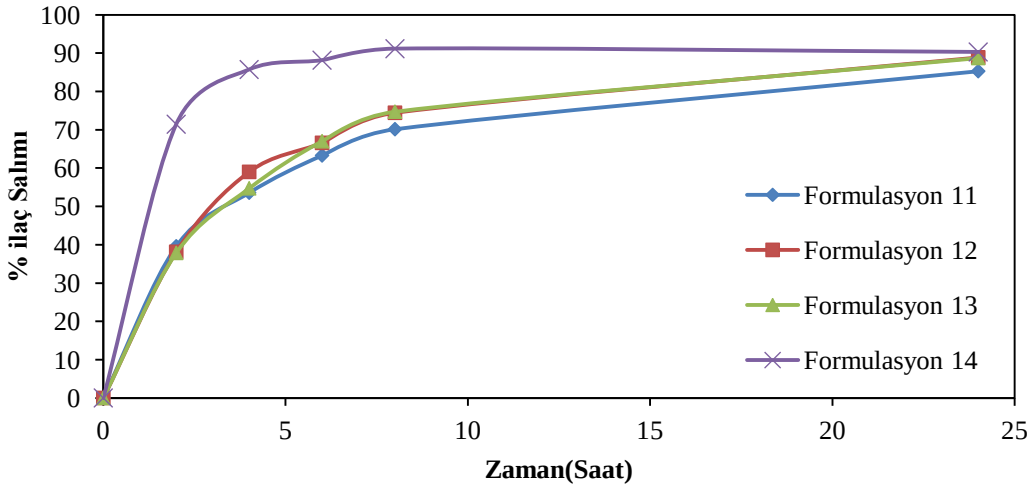
Dirençli bakteriler kemik doku hastalıklarına neden olduğu bilinmektedir. Enfeksiyonlu bölgede ilaç konsantrasyonun sabit kalması gerekmektedir. Biyoaktif seramikler ve biyobozunur polimerler antibiyotik ilaç taşıyıcı olarak tercih edilmektedir [6]. Hidroksiapatit seramikleri vücut ile biyouyumluluğu yüksek, biyoaktif ve gözenekli yapıda olup biyomedikal implant materyal olarak kullanılmaktadır. Biyobozunur polimerlerin bazen dokulara gösterdikleri istenmeyen etkileşim ve kemiğin

osteokondaktifliğini bozması nedeniyle direk olarak kullanmak yerine kalsiyum fosfat seramikleri ile karıştırılarak kullanılması önerilmektedir. HAP seramikleri ile birleştirildikleri zaman kemik-doku etkileşimini geliştirirler. HAP ile biyobozunur polimer yüklü ilacın doku onarımına destek sağlaması beklenmektedir [7]. Bu nedenle, bu çalışmada hidroksiapatit kullanılarak üçlü sistemler tasarlanmıştır.

Tabletler içerisindeki sefazolin sodyum miktarının aynı, HPMC miktarının %20'den %28'çıkarılmasında HAP'ın salıma etkisini gözlemleyebilmek için 300 ve 400 mg lık tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Çizelge 8.11'de HAP katkılı 300 mg ağırlığındaki tabletlerden salınan ilaç miktarları verilmiştir. Ağırlıkça %20 HPMC ve %25 sefazolin sodyum bulunan tabletlerin başlangıç salım hızları karşılaştırıldığında HAP miktarının %8,33'den (formülasyon 11) %33,33'e çıkarıldığında (formülasyon 13) salım hızının birbirlerine yakın geldiği, ancak HAP miktarının %50'ye çıkarılmasıyla (formülasyon 14) ani salımın (burst effect) oluştuğu görülmüştür. Sonuçların grafiksel yorumlanması ise, Şekil 8.25'de gösterilmiştir. Tablet içerisindeki HAP miktarının belli bir seviye de tutulması gerektiği belirlenmiştir. Genel olarak sonuçların yakın çıkmasının nedeni ise, HAP ile ilaç etkileşiminin sağlanamadığını göstermektedir.

Çizelge 8.11 HAP katkılı 300 mg ağırlığındaki tabletlerden salınan ilaç miktarları

Formülasyon Numarası	**Salınan ilaç miktarı (%)**					
	30 dakika	**2.0 saat**	**4.0 saat**	**6.0 saat**	**8.0 saat**	**24.0 saat**
11	17,43	39,57	53,57	63,29	70,14	85,29
12	16,43	38,14	59,00	66,57	74,43	88,86
13	16,14	37,86	54,71	67,00	74,71	88,71
14	32,29	71,43	85,71	88,14	91,14	90,29



Şekil 8.25 HAP katkılı 300 mg ağırlığındaki tabletlerin % ilaç salım-zaman grafiği

400 mg ağırlığındaki tabletlerde HPMC %27,5 oranında bulunmaktadır. Tablet içerisindeki HAP miktarı %12,5'dan %25'e çıkarılmıştır. HAP katkılı 400 mg ağırlığındaki tabletlerden salınan ilaç miktarları Çizelge 8.12'de verilmiştir. Çizelge 8.12 incelendiğinde, HAP ilavesinin salım hızında geciktirici bir etki oluşturmadığı görülmektedir.

Toplu sonuçlarda da görüldüğü gibi, 300 ve 400 mg'lık tabletlere HAP eklenmesinin ilaç salımında geciktirici bir etki sağlamadağı görülmüştür. HAP'ın etkileşimini arttırabilmek için tablet hazırlama yönteminde değişikliğe gidilmiştir.

Çizelge 8.12 HAP katkılı 400 mg ağırlığındaki tabletlerden salınan ilaç miktarları

Formülasyon Numarası	**Salınan ilaç miktarı (%)**								
	30 dakika	**2.0 saat**	**4.0 saat**	**6.0 saat**	**8.0 saat**	**24.0 saat**	**26.0 saat**	**28.0 saat**	**30. saat**
15	12	25,86	39	47,14	54,29	76,71	76,71	77,29	77,29
16	12,71	38,57	38,57	47,29	54,14	75,86	76,71	77,29	77,57

8.2.4 Yaş Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerden Sefazolin Sodyum Salımı

Yaş granülasyon yöntemi Bölüm 7.4.2'de bahsedilmiştir. Toz karışım etanol ile hamur haline getirilip, kurutulduktan sonra tablet olarak basılmıştır. Bu bölümde, hazırlanan çalışmalar Çizelge 8.13'te gösterilmiştir. İkili matriks sistemlerinde, hidrofilik özellikli

HPMC ile biyoseramik HAP'ın çözücü ile etkileşimini gözlemleyebilmek için hazırlanan tabletler bulunmaktadırlar.

Formülasyon 8, Bölüm 8.2.2.2'de aynı tablet içeriğinde hazırlanıp (kuru karışım doğrudan basılarak) salım davranışı incelenmiştir. Buradaki çalışmada ise, yaş granülasyon yöntemi kullanılmaktadır.

Formülasyon 17'nin çalışması önceki bölümlerde yapılmamıştır. Bu nedenle, kuru karışımın doğrudan basılması yöntemi ve yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanan tabletlerden safazolin sodyum salımı sırasıyla verilmiştir. Formülasyonda HAP, miktarca HPMC'nin (110 mg) yerini almıştır.

Üçlü matriks sistemlerinde (Bölüm 8.2.3) kuru karışımın doğrudan basılması ile hazırlanan tabletlerden sefazolin sodyum salımına, HAP'ın miktarca değişikliğin önemli bir etki sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle, yaş granülasyon yönteminin etkisini gözlemleyebilmek için % 12,5 HAP (50 mg HAP) katkılı 400 mg'lık tabletten (formülasyon 15) sefazolin sodyumun salım davranışı incelenmiştir.

UV cihaz ile ölçümler sonrasında ulaşılan konsantrasyon değerleri, grafiksel olarak düzenlenmiştir.

Çizelge 8.13 Yaş granülasyon yöntemi kullanılarak 400 mg ağırlığındaki tabletlerin formülasyonları

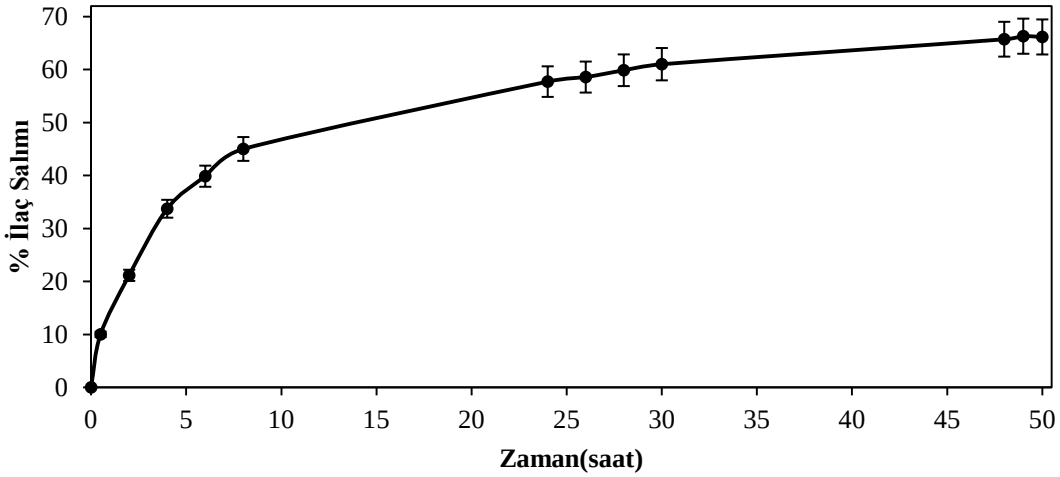
Formülasyon Numarası	**Sefazolin**		**HPMC**		**HAP**		**MCC**	
	mg	**%**	**mg**	**%**	**mg**	**%**	**mg**	**%**
8	73,38	18,34	110	27,50	-	-	216,62	54,16
17[1]	73,38	18,34	-	-	110	27,50	216,62	54,16
17[2]	73,38	18,34	-	-	110	27,50	216,62	54,16
15	73,38	18,34	110	27,50	50	12,50	166,62	41,66

Çizelge 8.13'de verilen formülasyon 8 için yapılan deney de zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.26'da verilmiştir. Salım 50. saatte tablette dağılma gözlendiği için

[1] Kuru karışımın doğrudan basılması yöntemi kullanılarak tablet hazırlanmıştır.

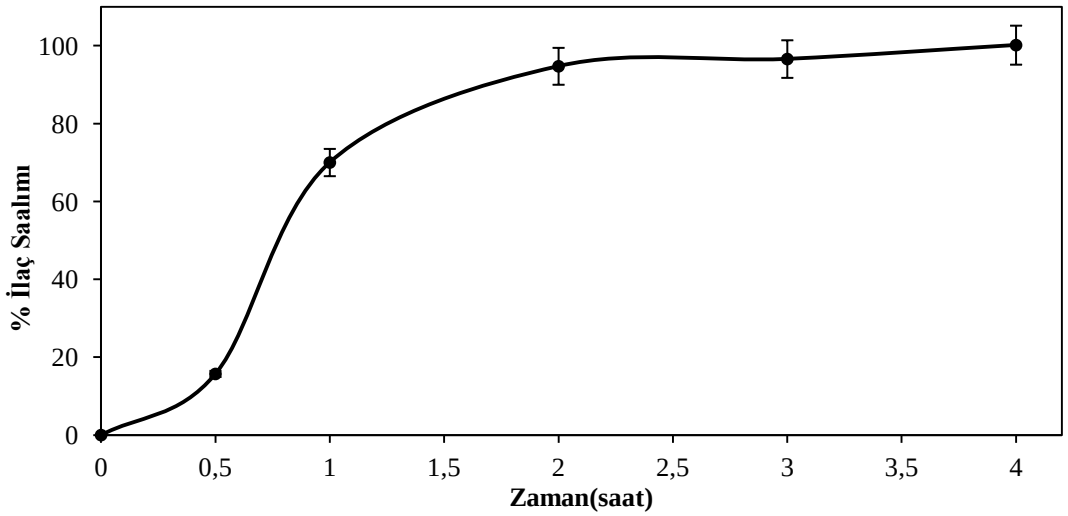
[2] Yaş granülasyon (etanol) yöntemi kullanılarak tablet hazırlanmıştır.

sonlandırılmıştır ve tabletin 0,0463 mg/ml konsantrasyonun da (%66,14) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir.



Şekil 8.26 Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan HPMC-MCC katkılı tabletten % ilaç salım-zaman grafiği

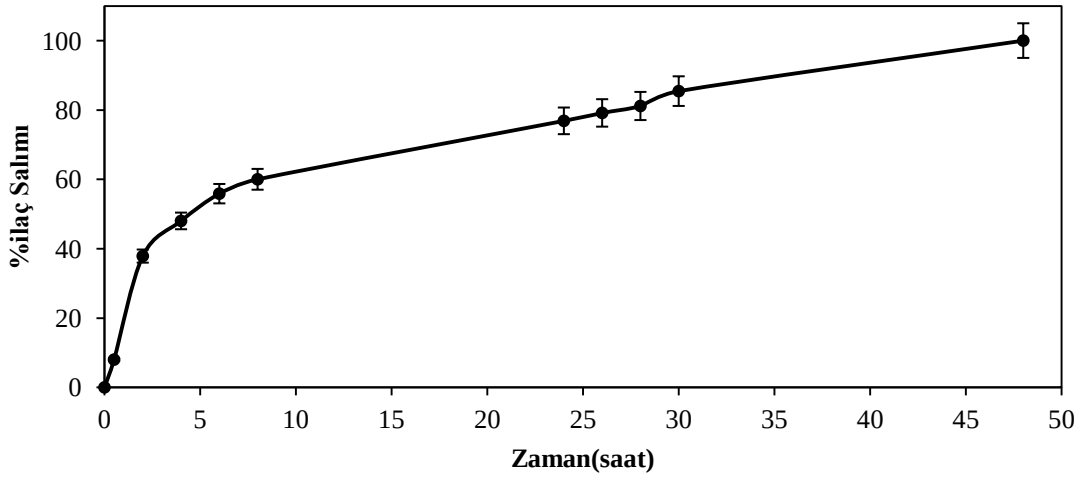
Çizelge 8.13'de verilen formülasyon 17^1 (kuru karışımın doğrudan basılması yöntemi kullanılarak) için yapılan deney de zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.27'de verilmiştir. Salım 4. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,07 mg/ml konsantrasyonun da (%100) sefazolin saldığı belirlenmiştir.



Şekil 8.27 Kuru karışımların doğrudan basılması yöntemi ile hazırlanan HAP-MCC katkılı tabletten % ilaç salım-zaman grafiği

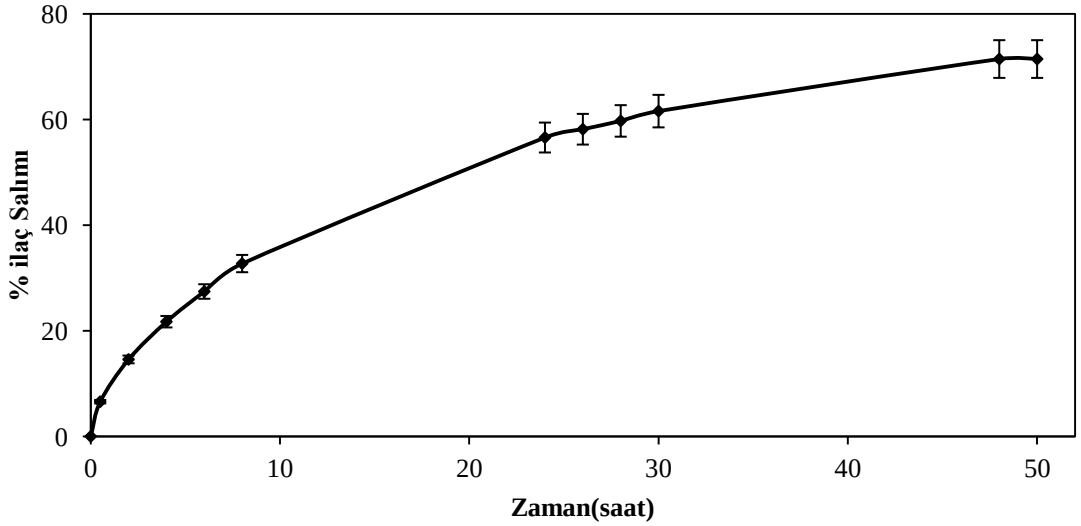
Çizelge 8.13'de verilen formülasyon 17^2 (yaş granülasyon yöntemi kullanılarak) için yapılan deney de zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.28'de verilmiştir.

Salım 48. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0,07 mg/ml konsantrasyonun da (%100) sefazolin sodyum saldığı belirlenmiştir.



Şekil 8.28 Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan HAP-MCC katkılı tabletten % ilaç salım-zaman grafiği

Çizelge 8.13'de verilen formülasyon 15 için yapılan deney de zamana karşı çizilen % ilaç salım grafiği Şekil 8.29'da verilmiştir. Salım 50. saatte sonlanmıştır ve tabletin 0, 050 mg/ml konsantrasyonun da (%71,43) sefazolin saldığı belirlenmiştir.



Şekil 8.29 Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan üçlü matriks tabletten % ilaç salım-zaman grafiği

Yaş Granülasyon Yöntemi Kullanılarak Hazırlanan Tabletlerden Sefazolin Sodyumun Salım Değerlendirmesi

Doğrudan basım yönteminde temel yaklaşım baskı veya sıkıştırma ile tozun aglomere olmasını sağlamaktır [73]. Bu şekilde tozlar kuru karışım bağlayıcısı olan HPMC ile sıkıştırılmıştır. Doğrudan basım yöntemi kullanıldığında HAP'ın salıma etkisi gözlenmediği için, yaş granülasyon yöntemi kullanılarak HAP yüzeyinde ilaç tutunması amaçlanmıştır. Önceki bölümde tabletteki HAP miktarının salıma bir etki sağlamaması ve tablet ağırlığının, dolayısıyla difüzyon mesafesindeki artışın, salımdaki etkileri düşünülerek % 12,5 HAP (50 mg) katkılı 400 mg ağırlığındaki tabletten, sefazolin sodyum salımı incelenmiştir. HPMC'nin kuru karışım olarak kullanıldığında salımda önemli bir geciktirme sağladığı görülmüştür. Aynı etkinin yaş granülasyon yöntemi kullanılarak da gözlenmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle, Bölüm 8.2.2'de formülasyon 8 olarak belirtilen 400 mg ağırlığındaki tabletin salım davranışı yaş granülasyon yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Ayrıca yaş granülasyon yönteminin HAP'a olan etkisi, formülasyon 8 dikkate alınarak oluşturulan formülasyon 17 ile incelenmiştir. İki formülasyon arasındaki tek fark, formülasyon 17'de bulunan HAP miktarının, formülasyon 8'de bulunan HPMC miktarı kadar olmasıdır.

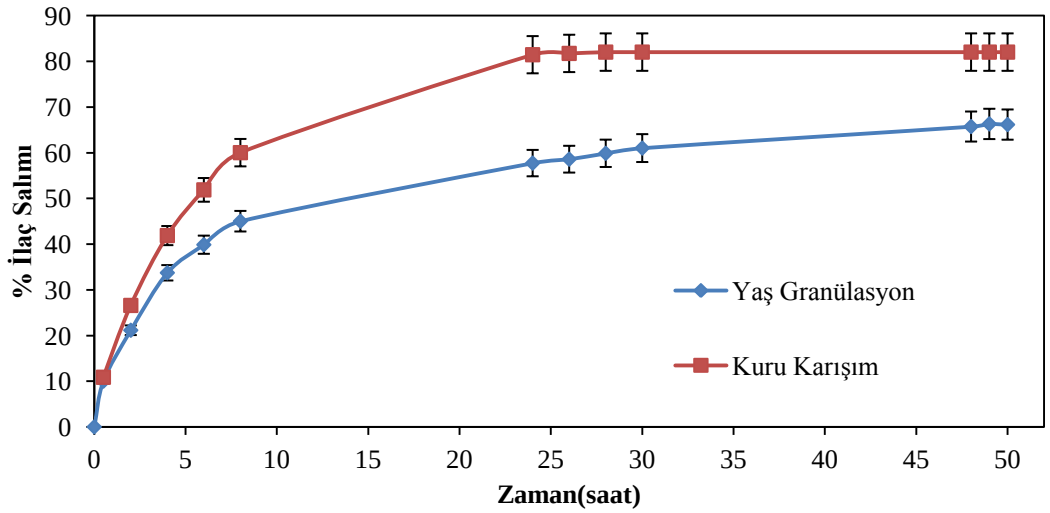
İkili sistem olan formülasyon 8 ve formülasyon 17'nin salım sonuçları doğrudan basım ve yaş granülasyon olarak Çizelge 8.14 ve Çizelge 8.15'de sırasıyla verilmiştir.

Çizelge 8.14'de HPMC-MCC ve Sefazolin sodyum katkılı (formülasyon 8) tabletlerin salım sonuçları verilmiştir. Yaş granülasyon yöntemi ile yapılan deneyler 50. saate kadar sürdürülmüş ve salım %100'e ulaşmamıştır. Yaş granülasyon yönteminin salımı önemli ölçüde yavaşlattığı görülmüştür. Kuru karışımın doğrudan basılmasıyla hazırlanan tabletten ani salım kısmen engellenmiştir.

Çizelge 8.14 Yaş granülasyon ve kuru karışımların doğrudan basılma yöntemi ile hazırlanmış HPMC-MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletlerden % salınan ilaç miktarları (formülasyon 8)

Tablet Hazırlama Yöntemi	% Salınan İlaç Miktarı									
	30. dk	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	24. saat	26. saat	28. saat	30. saat	50. saat
Kuru Karışım (doğrudan basım)	10,86	26,57	41,86	51,86	60,00	81,43	81,71	82,00	82,00	82,00
Yaş Granülasyon (etanol)	10,00	21,14	33,71	39,86	45,00	57,71	58,57	59,86	61,00	66,14

Şekil 8.30'da yaş granülasyon ve doğrudan basım yöntemleri ile hazırlanmış HPMC-MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletlerden ilaç salımının zamanla değişimi verilmektedir. Yaş granülasyon yöntemi kullanıldığında salım hızında %20'den fazla bir düşüş vardır. Bunun nedeni, yaş granülasyon ile homojen bir aglomerasyon ortamı ve taneciklerin birbirleriyle kuvvetli bir şekilde bağlanması sağlanmış olabilir.



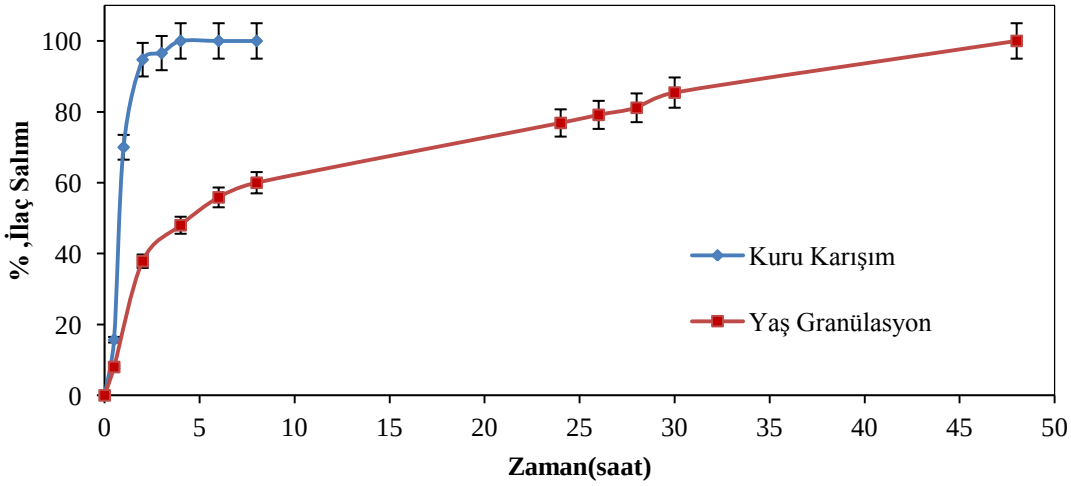
Şekil 8.30 HPMC-MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletlerden % ilaç salım-zaman grafiği

Çizelge 8.15'de HAP-MCC ve Sefazolin sodyum katkılı (formülasyon 17) tabletlerin salım sonuçları verilmiştir. Doğrudan basılarak hazırlanan tabletten, sefazolin sodyum 4 saatte (%100) verilmiştir. Ancak yaş granülasyon ile hazırlanan tabletten sefazolin sodyum, 48. saatte (%100) verilmiştir. Bu sonuç, HAP kristallerinin yüzeyinde ilacın

tutunabilindiğini göstermektedir. Şekil 8.31'de yaş granülasyon ve doğrudan basım yöntemleri ile hazırlanmış HAP-MCC-Sefazolin katkılı tabletlerden ilaç salımının zamanla değişimi verilmektedir.

Çizelge 8.15 Yaş granülasyon ve kuru karışımların doğrudan basılma yöntemi ile hazırlanmış HAP-MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletlerden % salınan ilaç miktarları (formülasyon 17)

Tablet Hazırlama Yöntemi	**% Salınan İlaç Miktarı**							
	30. dakika	**1. saat**	**2. saat**	**4. saat**	**8. saat**	**24. saat**	**30. saat**	**48. saat**
Kuru Karışım (doğrudan basım)	15,71	70,00	94,71	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Yaş Granülasyon (etanol)	8,00	26,57	37,86	48,00	60,00	76,86	85,43	100,0



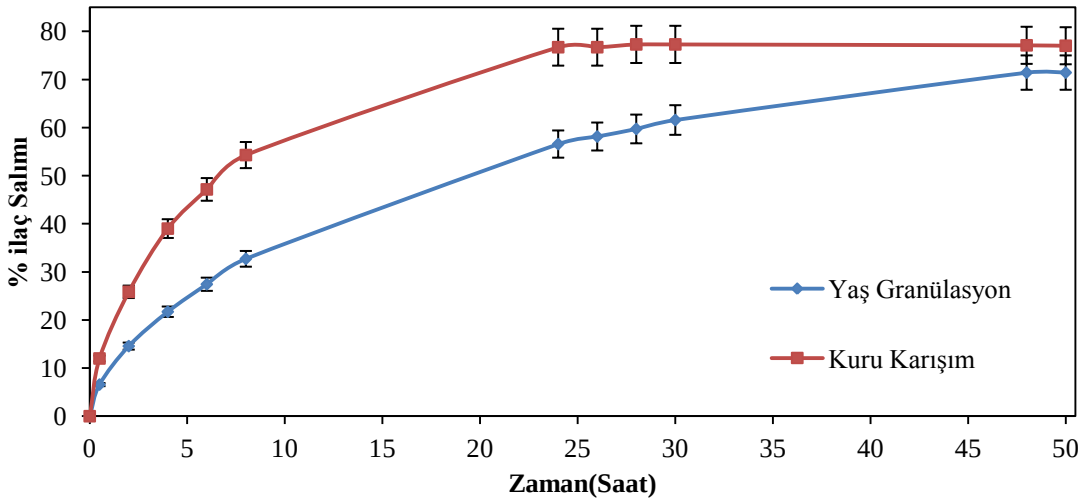
Şekil 8.31 HAP-MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletlerden % ilaç salım-zaman grafiği

Yaş granülasyon yönteminin ilaç salımında önemli azalmalar sağladığı ikili sistem olarak hazırlanan (HPMC–MCC ve HAP–MCC) tabletlerin salım sonuçl arında görülmektedir. Benzer bir davranış üçlü sistem içinde gözlenmiştir. Çizelge 8.16'da her iki yöntem kullanılarak elde edilen salım sonuçları verilmiştir. Yaş granülasyon yöntemi 50. saate kadar sürdürülmüştür (%71,43). Sonuçlar incelendiğinde yaş granülasyon yönteminin salımı düşürücü etki yaptığı ve ani salımı da engellediği görülmektedir.

Çizelge 8.16 Yaş granülasyon ve kuru karışımların doğrudan basılma yöntemi ile hazırlanmış üçlü matriks tabletlerden salınan ilaç miktarları (formülasyon 15)

Tablet Hazırlama Yöntemi	% Salınan İlaç Miktarı								
	30. dk	2. saat	4. saat	6. saat	8. saat	24. saat	30. saat	48. saat	50. saat
Kuru Karışım (doğrudan basım)	12,00	25,86	39,00	47,14	54,29	76,71	77,19	77,19	77,19
Yaş Granülasyon (etanol)	6,57	14,57	21,71	27,43	32,71	59,71	61,57	71,43	71,43

Şekil 8.32'de yaş granülasyon ve doğrudan basım yöntemleri ile hazırlanmış üçlü matriks tabletlerden (formülasyon 15) salınan ilaç miktarlarının zamanla değişimi verilmektedir.



Şekil 8.32 HAP katkılı üçlü matriks tabletlerin % ilaç salım-zaman grafiği

8.3 İlaç salım Profillerinin Matematiksel Modellemesi

İlaç salım mekanizmaların saptanmasında en çok kullanılan yaklaşımlardan biri Peppas eşitliğidir. Burada yüzde ilaç salımına karşı zaman grafikleri kullanılmaktadır [10], [74].

Peppas Denklemi

Peppas'ın taşınım denklemi ilaç salımında hidrotasyon ve şişebilme etkisini göstermektedir. Peppas denklemini, Korsmeyer ve ark. türeterek basit bir ilişki kurmuşlardır. Bölüm 3.2'de (3.3) olarak verilen eşitlik, polimerik sistemlerden ilaç salımını tanımlamada kullanılmaktadır. Bu çalışmada bu eşitliğin düzenlenmiş hali olan

Eşitlik 8.1, farklı tablet içeriklerinden sefazolin sodyum salımının incelenmesi için kullanılmıştır.

$$log\left[\frac{M_t}{M_\infty}\right] = logk + nlogt \quad (8.1)$$

Burada, M_t/M_∞ ilaç salım oranını, t salım zamanını, k kontrollü salım aygıtının geometrik ve yapısal karakteristik özelliğini ve n ilaç salım mekanizmasının difüzyonel salım üssünü belirtmektedir [74]. Salım mekanizmalarını karakterize edebilmek için salım ($M_t/M_\infty < 0,6$) Eşitlik 8.1'e göre değerlendirilmiştir [10], [74].

Bölüm 8.2.1'de yapılan bütün çalışmalarda kullanılan her bir maddenin sefazolin salımına etkisi incelenmiştir. Peppas eşitliği, şişebilen polimer matriks sistemleri için geçerli olduğundan MCC-Sefazolin sodyum (formülasyon 2) ve HAP-Sefazolin sodyum (formülasyon 3) karışımının salım değerlendirilmesinin mekanizma incelenmesi burada yapılamamaktadır. HPMC-Sefazolin sodyum değerlendirme sonuçları toplu sonuç eğrisi içinde verilmiştir.

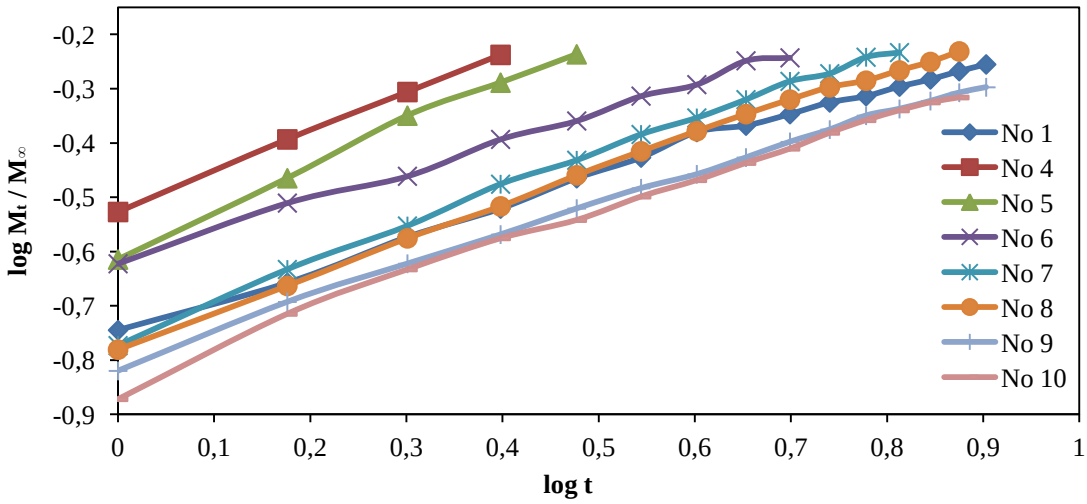
Bölüm 8.2.2'de başlangıçta, sefazolin sodyum salımına tabletteki ilaç ve HPMC miktarca sabit tutulmasına rağmen toplam ağırlık MCC ile arttırıldığında yüzdesel değişmelerin salıma etkisi incelenmiştir. Ardından, belirlenen bir toplam ağırlıktaki (400 mg) yüzdesel değişiklerin oluşturacağı etki gözlenmiştir. Burada yapılan bütün deneylerin (formülasyon 4 - 10) sonuçların toplu sonuç grafiğinde verilmiştir.

Bölüm 8.2.3'te biyobozunur polimer yüklü ilacın terapötik etkisini arttırabilmek için HAP ilavesi yapılmıştır. 300 ve 400 mg ağırlığındaki tabletler de ilaç miktarı aynı tutulduğu halde diğer katkı maddelerin miktarlarında değişiklikler yapılmıştır. Bütün maddelerin ağırlıkça yüzdelerindeki farklılıkların salıma etkisi incelenmiştir. Ancak 300 mg ağırlığındaki tablette ağırlıkça %50 oranında HAP bulundurulduğu zaman salım çok hızlı ilerlemiş ve değerlendirilmesi yapılamamıştır. Bu bölümde yapılan bütün çalışmalar (formülasyon 11 - 16) toplu sonuç grafiğinde verilmiştir.

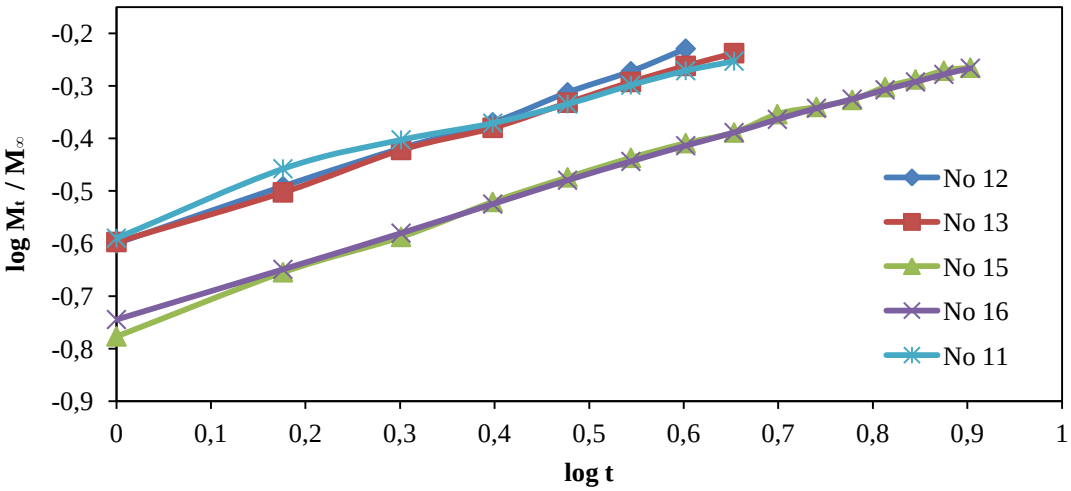
Yukarıda bahsedilen çalışmaların formülasyon içerikleri Çizelge 8.16'da verilmiştir. Şekil 8.33'te tekli ve ikili matrik sistemlerinin, Şekil 8.34'de ise üçlü matriks sistemi için zamanın fonksiyonu olarak ilaç çözünmesinin logaritmik oranı verilmiştir. Lineer regresyon sonuçları Çizelge 8.17'de verilmiştir.

Çizelge 8.17 Kuru karışım olarak hazırlanan tabletlerin formülasyonları

Formülasyon Numarası:	Sefazolin Sodyum		HPMC		MCC		HAP		Toplam Tablet Ağırlığı
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	
1	73,38	24,46	226,62	75,54	0,00	0,00	0,00	0,00	300,00
4	73,38	29,35	60,00	24,00	116,62	46,65	0,00	0,00	250,00
5	73,38	24,46	60,00	20,00	166,62	55,54	0,00	0,00	300,00
6	73,38	20,97	60,00	17,14	216,62	61,89	0,00	0,00	350,00
7	73,38	18,35	60,00	15,00	266,62	66,66	0,00	0,00	400,00
8	73,38	18,35	110,00	27,50	216,62	54,16	0,00	0,00	400,00
9	73,38	18,35	160,00	40,00	166,62	41,66	0,00	0,00	400,00
10	73,38	18,35	210,00	52,50	116,62	29,16	0,00	0,00	400,00
11	73,38	24,46	60,00	20,00	141,62	47,21	25,00	8,33	300,00
12	73,38	24,46	60,00	20,00	116,62	38,87	50,00	16,67	300,00
13	73,38	24,46	60,00	20,00	66,62	22,21	100,0	33,33	300,00
15	73,38	18,35	110,00	27,50	166,62	41,66	50,00	12,50	400,00
16	73,38	18,35	110,00	27,50	116,62	29,16	100,0	25,00	400,00



Şekil 8.33 Peppas eşitliğine göre kuru karışım olarak hazırlanmış tekli ve ikili matriks sistemli tabletlerin zamanın fonksiyonu olarak ilaç çözünmesinin logaritmik oranı



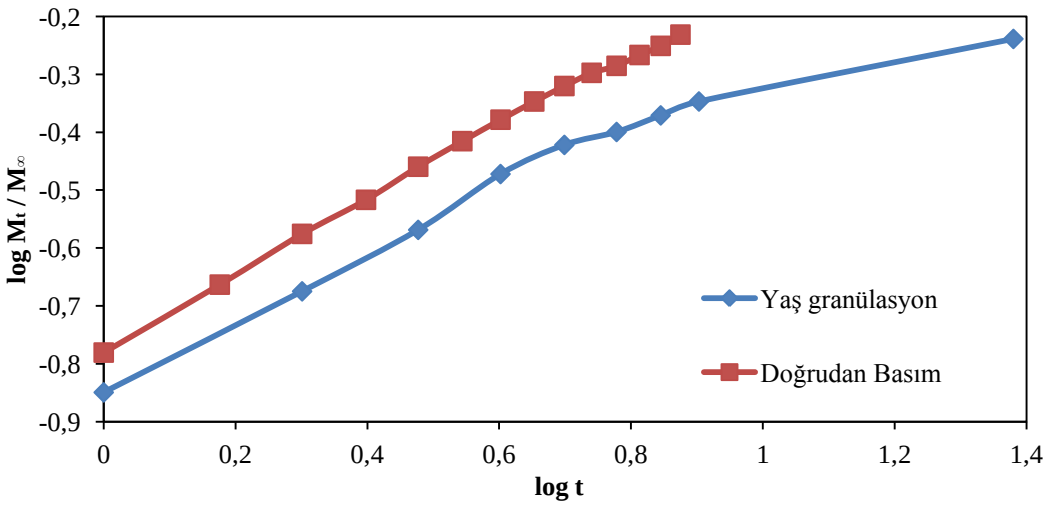
Şekil 8.34 Peppas eşitliğine göre kuru karışım olarak hazırlanmış üçlü matriks sistemli tabletlerin zamanın fonksiyonu olarak çözünmesinin logaritmik oranı

Çizelge 8.18'de verilen lineer regresyon sabitleri (r^2) incelendiğinde elde edilen verilerin 0,9920 ile 0,9991 aralığında bulunduğu ve Eşitlik 8.2'ye göre uygun bir salım gerçekleştiğini göstermektedir. "n" difüzyonel sabiti, farklı miktarda katkı maddesi içeren birbirlerinden farklı formülasyonların eğimini göstermektedir. Elde edilen veriler 0,4935 ile 0,8008 aralığında çeşitlilik göstermektedir. Bölüm 3'de Çizelge 3.1'de n değerinin sistem geometrisine göre farklı değerler alabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışma silindirik yapıdaki polimer matriks sistemidir. Çizelge 3.1'de belirtildiği gibi n değeri 0,45 ile 0,89 aralığında olmasından dolayı, sistemdeki salım kinetiği normal olmayan taşınım sistemidir.

Yaş granülasyon yöntemi kullanılarak Bölüm 8.2.4'de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Peppas eşitliği şişebilen polimer matriks sistemleri için geliştirilmiş bir eşitliktir. Bu nedenle, bu bölüm de yapılan bazı çalışmalara (HPMC içermeyen formülasyonlara) uygulanamamıştır. Eşitliğe uyan ve bu bölümde bahsedilen çalışmalar ise, Şekil 8.35 ve Şekil 8.36'da karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Şekil 8.34'de ikili sistem olarak hazırlanan HPMC-MCC-Sefazolin sodyum katkılı tabletler Peppas eşitliğine göre değerlendirilmştir. Benzer şekilde Şekil 8.35'te formülasyon 15 (Çizelge 8.16'da tablet içerik yüzdeliği verilmiştir.) olarak verilmiş olan tabletten ilaç salımına, başta çözücü etkisi olmak üzere hazırlama yöntemindeki değişikliğin oluşturduğu farklılık verilmiştir. Lineer regresyon sonuçları sırasıyla Çizelge 8.19 ve Çizelge 8.20'de verilmiştir

Çizelge 8.18 Kuru karışım olarak hazırlanan tabletlerin Peppas eşitliğine göre lineer regrasyon sonuçları

Formülasyon No	Eğim, n	r^2	k
1	0,5504	0,9938	0,1828
4	0,7264	0,9995	0,2986
5	0,8008	0,9949	0,2469
6	0,5485	0,9961	0,2413
7	0,6615	0,9963	0,1762
8	0,6277	0,9966	0,1707
9	0,5705	0,9974	0,1584
10	0,6402	0,9920	0,1467
11	0,4935	0,9845	0,2712
12	0,6060	0,9985	0,2507
13	0,5545	0,9990	0,2532
15	0,5593	0,9952	0,1760
16	0,5323	0,9991	0,1823

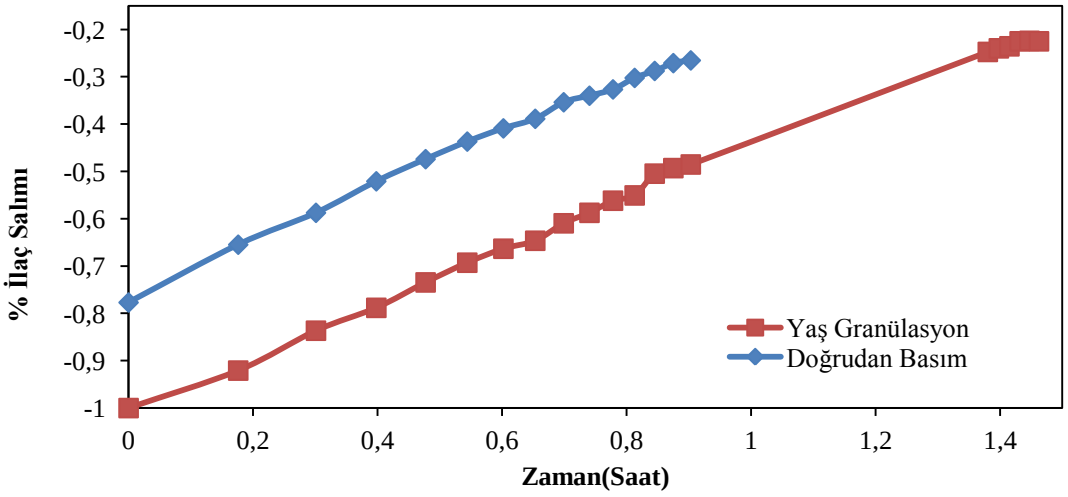


Şekil 8.35 Peppas eşitliğine göre yaş granülasyon ve kuru karışım olarak hazırlanmış HAP içermeyen tabletlerin zamanın fonksiyonu olarak ilaç çözünmesinin logaritmik oranı

Çizelge 8.19 HAP içermeyen ikili sistem olarak hazırlanan tabletlerin Peppas eşitliğine göre lineer regrasyon sonuçları

Hazırlama Yöntemi	Eğim, n	r^2	k
Yaş Granülasyon	0,4622	0,9370	0,1622
Kuru Karışım (doğrudan basılarak)	0,6277	0,9966	0,1708

Çizelge 8.19 ve Çizelge 8.20'de verilen lineer regresyon sabitleri (r^2) incelendiğinde elde edilen verilerin, 0,9370 ile 0,9973 aralığında bulunduğu ve Eşitlik 8.2'ye göre uygun bir salım gerçekleştiğini göstermektedir. "n" difüzyonel sabiti ise 0,4622 ile 0,6277 aralığında değişmektedir. Bölüm 3'de Çizelge 3.1'de n değerinin sistem geometrisine göre farklı değerler alabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışma silindirik yapıdaki polimer matriks sistemidir. Çizelge 3.1'de belirtildiği gibi n değeri 0,45 ile 0,89 aralığında olmasından dolayı, sistemdeki salım kinetiği normal olmayan taşınım sistemidir.



Şekil 8.36 Peppas eşitliğine göre HAP katkılı üçlü sistem olarak hazırlanan tabletlere hazırlama yönteminin etkisinin zamanın fonksiyonu olarak ilaç çözünmesinin logaritmik oranı

Çizelge 8.20 HAP katkılı üçlü sistem olarak hazırlana tabletlerin Peppas eşitliğine göre lineer regrasyon sonuçları

Hazırlama Yöntemi	Eğim, n	r^2	k
Yaş Granülasyon	0,5397	0,9967	0,1019
Kuru Karışım (doğrudan basılarak)	0,5593	0,9952	0,176

Yapılan bütün çalışmalarda, n değeri 0,4622 ile 0,8008 aralığında değiştiği görülmektedir. Elde edilen bu veri aralığı bütün çalışmaların normal olmayan taşınım sistemi davranışı gösterdiğini belirtmektedir. Ayrıca salım mekanizmaları difüzyon, erozyon ve şişmedir [10], [74].

BÖLÜM 9

SONUÇ VE ÖNERİLER

Geleneksel salım sistemlerine göre birçok yönden avantaja sahip olan kontrollü salım sistemleri, etken maddenin belirlenmiş bir hızla, istenilen sürede ve gerekli miktarda salım vermesinin sağlandığı sistemlerdir. Bu özellikler, ilaç–hasta arasındaki olumsuz etkileri en aza indirmektedir. Ancak sefazolin sodyumun oral olarak kullanımı yoktur ve parenteral yol ile alınmasında bile ilacın %90'nı kullanılmadan idrarla dışarı atılmaktadır. Ayrıca yarılanma ömrü de çok kısadır (yaklaşık 2 saat). Bu kısıtlamalar ilacın uzun süreli ve sık sık alınmasını gerektirmektedir. Fazla miktarda ilaç alınmasından kaçınmak için, sefazolin sodyumun lokal olarak salınmasını gerektirmektedir.

Kontrollü salım sistemlerinin bir diğer yararı ise ilacın hedeflenen bölgeye taşınmasıdır. Bunun için uygun bir ilaç taşıyıcı malzemesi kullanılmadır. Hidroksiapatit, vücut ile biyouyumlu ve toksik özelliği bulunmayan, biyoaktif bir biyoseramiktir. Fizikokimyasal ve biyolojik açıdan olumlu özellikleri nedeniyle ilaç taşıyıcı olarak kullanılmaktadır.

Bazı durumlarda biyobozunur polimerler osteokondaktifliğe (osteoconduction) zayıflatıcı etki ve dokulara olumsuz yanıtlar vermektedirler. Ancak HAP ile birlikte kullanıldığında kemik – doku etkileşimi arttırılmakta ve birçok problemin üstesinden gelinebilmektedir. Seçilecek polimer, HAP ile sefazolin sodyum etkileşimine hem arttırıcı etki yapmalı hem de salıma olumlu katkıda bulunmalıdır. HPMC uzun yıllardır üzerinde çok fazla çalışılmış bir polimerdir. Ayrıca, HPMC ilaç salım sistemlerinde difüzyon ve çözünme kontrollü sistemlerde kullanılan en yaygın hidrofilik polimerlerden birisidir. İlaç salım sistemlerinde kuru bağlayıcı olarak bilinmektedir. MCC inert yapılı, sıkıştırılma kolaylığı sağlayan gözenekli polimerdir. Kuru

karışımların doğrudan basılmasında bağlayıcı özelliği de düşünülen ancak ilaç salım sistemlerinde sıklıkla doldurucu özellikli yardımcı madde olarak kullanılmaktadır. Yapısı gereği şişebilen ancak çözünemeyen bir polimerdir.

Yapılan çalışma HAP destekli bir yapıda sefazolin sodyumun salımı, HPMC'nin sulu ortamda şişerek jel oluşturmasına dayanmaktadır. MCC, HPMC'yi destekleyici bir yardımcı elemandır. MCC'nin kısmi şişebilme özelliği jel oluşumuna katkı sağlayarak, jelden ilaç difüzyonuna yavaşlatıcı etki yapmıştır.

Yapılan bu hazırlıklar ile öncelikli olarak her bir yardımcı maddenin (HAP, HPMC, MCC) sefazolin sodyum ile olan etkileşimine bakılmıştır. Tekli matriks sistem olarak adlandırılan bu çalışmalarda, tabletten sefazolin sodyum salımında sadece HPMC'nin etkili olduğu görülmüştür. MCC ile HAP kısa sürede ilacın tamamını vermiştir. İlk yarım saatlik salım dikkate alınarak ani salım verme hızları incelendiğinde MCC'nin kısmi şişebilme özelliğinin salımı biraz düşürdüğü gözlenmiştir. Ancak tablet bütünlüğünü sağlayamadığı ve hızla deformasyona uğradığı görülmüştür. Bu nedenle, bu bölümdeki çalışmalar HAP ile MCC'nin tek başlarına kullanıldığında yetersiz kaldığını göstermiştir. Ancak içerik maddelerinin birbirlerine bağlanması halinde, tablet bütünlüğü sağlanarak daha yavaş salım gözleneceği anlaşılmıştır.

Kullanılan biyopolimerlerin tablet içerisinde uygun bir miktarda bulunması gerekmektedir. Çünkü fazla miktarda polimer katılması salım sonuçlarında bir etki yapmamaktadır. Bu nedenle, ikili matriks sistem olarak tanımlanan çalışmalarda, tablet içerisindeki HPMC ile MCC'nin yüzdesel oranları değiştirilerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bütün çalışmalarda tek bir kalibrasyon dosyası çağrılmıştır. Bu sebeple, her tabletteki kütlece sefazolin sodyum miktarı aynıdır. Minimum tablet ağırlığı olarak seçilen 250 mg ağırlığındaki tabletteki HPMC ve MCC miktarları Deva Holding A.Ş'nin önermesi ile belirlenmiştir. Belirlenen tablet ağırlığına, MCC ilave edilerek tablet ağırlığı arttırılmıştır. Farklı ağırlıktaki tabletlerden sefazolin sodyumun salımı, tablet ağırlığının artmasıyla azalmıştır. Bunun başlıca nedeni ise, ilacın difüzyon yolunun uzamasıdır. Diğer etken ise, tabletlerde kullanılan ilaç miktarının kütlece aynı tutulmasıdır. İlacın yüzdesel miktarının azalması salıma düşürücü etki yapmıştır. Elde edilen sonuçlar ile toplam tablet ağırlığı 400 mg'a çıkarılmıştır. 400 mg'lık ağırlığındaki bir tablet için en uygun HPMC – MCC miktarını belirleyebilmek için, tabletteki HPMC miktarı kademeli olarak arttırılmış buna karşın MCC miktarı

azaltılmıştır. Fazla miktarda kullanılan HPMC'nin salım hızında önemli bir değişiklik sağlamaması ve tablet bütünlüğünü sağlamada yetersiz kalması dikkate alınarak ağırlıkça %27,5 HPMC katkılı formülasyon en uygun çalışma olarak seçilmiştir. Seçilen bu formülasyonda HPMC ve sefazolin sodyum miktarı sabit tutularak HAP ile geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Ağırlıkça tablet miktarı ve tablet içerik yüzdelikleri belirlendikten sonra HAP ilavesiyle salım hızının yavaşlatılması amaçlanmıştır. Bu çalışmalara üçlü matriks sistemler denilmektedir. 300 mg ve 400 mg ağırlığındaki tabletlerdeki ilaç ve polimerlerin yüzdelik oranları farklı oldukları halde, HAP'ın miktarca arttırılmasının salım hızında önemli bir etki yapmadığı görülmüştür. Çalışma sonucunda kuru granülasyonun doğrudan basılma yöntemi ile HAP'ın ilaç salımında fazla etki sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle tablet hazırlama yönteminde değişikliğe gidilerek HAP'tan daha fazla yararlanılmaya çalışılmıştır.

Yaş granülasyon yönteminde uygun bir çözücü kullanılarak formülasyondaki taneciklerin aglomere olması sağlanmaktadır. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen toz karışımdaki tanecikler arasındaki mesafe çok daha az ve bağlanmış haldedir. Toplam tablet ağırlığı 400 mg ve içerdiği HPMC miktarı %27,5 olan çeşitli tablet formülasyonları oluşturulmuştur. HAP-MCC-Sefazolin sodyum içeriğindeki tablet kuru karışım ve yaş granülasyon olarak hazırlanmıştır. Tabletten ilaç salımı 4 saatten 48 saate yaş granülasyon yöntemi kullanılarak arttırılmıştır. Bir diğer formülasyon ise, HPMC-MCC-Sefazolin sodyum içeriğindeki tablet kuru karışımve yaş granülasyon yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Yaş granülasyon yöntemi kullanılarak hazırlanan tabletten salım hızı %20 oranında azaltılmıştır. Her iki formülasyonda da elde edilen sonuçlar, yaş granülasyon yönteminin etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle HAP katkılı üçlü matriks sistemi oluşturulmuştur. % 12,5 HAP katkılı 400 mg ağırlığındaki bir tablet ile yapılan çalışma (kuru karışım) yaş granülasyon kullanılarak tekrarlanmıştır. Çalışma sonucunda, 50 saatin sonunda ulaşılan salım değeri %71,43'tür. Elde edilen bu sonuca kuru granülasyon yöntemi ile 24 saatten kısa bir sürede ulaşılmıştır. Ayrıca yaş granülasyon ile hazırlanan tablettin ilk yarım saatte verdiği salım değeri %6,57'dir. Bu sonuç, yaş granülasyon yönteminin ani salımı engellediğini göstermektedir.

İlaç salım sistemlerinde, şişebilme özellikli polimer kullanımı daha kontrollü bir salım elde edilmesini sağlamaktadır. Bu sistemlerin mekanizmaları sıklıkla Peppas eşitliği kullanılarak belirlenmektedir. Bu eşitliğine bağlı kalınarak, yapılan çalışmaların değerlendirilmesi yapılmıştır. Değerlendirilmesi yapılan formülasyonların normal olmayan taşınım sistem davranışı gösterdiği anlaşılmıştır. Buna göre, başlangıçta ilacın difüzyon ile salındığı, sonradan polimerin şişmesi ile ilacın jelden difüzyon olmaya devam ettiği belirlenmiştir. Ayrıca tablet hazırlama yönteminin ilaç salım mekanizmasına değiştirici etki yapmadığı anlaşılmıştır.

Elde edilen sonuçlara bakıldığında, yaş granülasyon yönteminin ilaç salımında geciktirici etki sağladığı, HAP ile ilaç etkileşimini önemli ölçüde arttırdığı ve bundan sonraki yapılan çalışmalarda yaş granülasyon yönteminin kullanılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Wilczewska, A. Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K. H. ve Car, H., (2012). "Nanoparticles as Drug Delivery Systems", Pharmacological Reports, 64: 1020-1037.

[2] Martinho, N., Damgé, C. ve Reis, C. P., (2012). "Recent Advances in Drug Delivery Systems", Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology, 2: 510-526.

[3] Nokhodchi, A., Raja, S., Patel, P. ve Asare-Addo, K., (2012). "The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems", BioImpacts, 2(4): 175-187.

[4] Kusaba, T., (2009). "Safety and Efficacy of Cefazolin Sodium in the Management of Bacterial Infection and in Surgical Prophylaxis", Clinical Medicine: Therapeutics, 1: 1607-1615.

[5] Pedroso, T. M. ve Salgado, H. R. N., (2013). " Methods for Qualitative Analysis of Cefazolin Sodium Raw Material and Pharmaceutical Product", Physical Chemistry, 3(2): 29-38.

[6] Vukomanovic, M., Skapin, S. D., Poljansek, I., Zagar, E., Kralj, B., Ignjatovic, N. ve Uskokovic, D., (2011). "Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/Hydroxyapatite Core–Shell Nanosphere. Part 2:Simultaneous Release of a Drug and a Prodrug (Clindamycin and Clindamycin Phosphate)", Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 82: 414–421.

[7] Loca, D., Locs, J., Salma, K., Gulbis, J., Salma, I. ve Berzina-Cimdina, L., (2011). "Porous Hydroxyapatite Bioceramic Scaffolds for Drug Delivery and Bone Regeneration", Materials Science and Engineering, 18: 1-4.

[8] Sivakumar, M. ve Rao, K. P., (2002). "Preparation, Characterization and in Vitro Release of Gentamicin from Coralline Hydroxyapatite–Gelatin Composite Microspheres", Biomaterials, 23: 3175-3181.

[9] Alğın,E., Kılıçarslan, M., Karataş, A., Yüksel, N. ve Baykara, T., (2004). "Effects of Polymer Type, Polymer:Direct Tabletting Agent Ratio and Tabletting Method on Verapamil Hydrochloride Extended Release from Hydroxypropylmethylcellulose Matrix Tablets", Ankara Ecz. Fak. Derg., 33(3): 125-137.

[10] Levina, M. ve Rajabı-Siahboomi, A. R., (2004). "The Influence of Excipients on Drug Release from Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices", Journal Of Pharmaceutical Sciences, 93(11): 2746-2754.

[11] Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B. ve Evrard, B., (2014). "Microcrystalline Cellulose, a Direct Compression Binder in a Quality by Design Environment", International Journal of Pharmaceutics, 473: 64–72.

[12] Parikh, D. M., (2005). Introduction, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Second Edition, Taylor and Francis Group, USA.

[13] Ennis, B. J., (2005). Theory of Granulation: An Engineering Perspective, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Second Edition, Taylor and Francis Group, USA.

[14] Öner, F., (2002). "Biyomalzemeler, Biyoetkin Moleküller ve Kontrollü Salım", Biyomalzemeler, Bilim ve Teknik Dergisi, 416.

[15] Vilar, G., Tulla-Puche, J. ve Albericio, F., (2012). "Polymers and Drug Delivery Systems", Current Drug Delivery, 9:367- 394.

[16] Siegel, R. A. ve Rathbone, M. J., (2012). Overview of Controlled Release Mechanisms, Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery, First Edition, Springer, New York.

[17] Doğan, G. ve Başal, G., (2009). "Elektrolif Çekim Yöntemine Göre Elde Edilen Biyopolimer Nanoliflerin İlaç Salınım Sistemleri, Yara Örtüsü ve Doku İskelesi Olarak Kullanımları", Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi, 3(2):58- 70.

[18] Ay, E., (2010). Katkı Maddeleri Yardımıyla Gözenekli Hidroksiapatit Üretimi ve İlaç Salım Özelliğinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[19] Demirkol, N., (2006). Kitosan-Poliakrilamid-Polistrakonik Asit İçeren Yarı-IPN Tipi Hidrojellerin Şişme Özellikleri ve Lipaz Davranışları, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[20] Shaik, M. R., Korsapati, M. ve Panati, D., (2012). "Polymers in Controlled Drug Delivery Systems", International Journal of Pharma Sciences, 2: 112-116.

[21] Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S. ve Kankane, S., (2008). "Responsive Polymers in Controlled Drug Delivery", Progress in Polymer Science, 33: 1088-1118.

[22] Çapan, Y., (2002), Kontrollü Salım Sistemlerinin Salım Mekanizmaları ve Kullanılış Yolları, Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, İstanbul.

[23] Ummadi, S., Shravani, N., Rao, N. G. R., Reddy, M. S. ve Nayak, B. S., (2013). "Overview on Controlled Release Dosage Form", International Journal of Pharma Sciences, 3(4):258- 269.

[24] Sözmen, N. N., (2008). Biyomedikal Uygulamalarında Akıllı Polimer Kullanılması ve Karakterizasyon Yönteminin Kuartz Kristal Mikro Dengeleyici Sistemler ile Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[25] Dash, A. K. ve Cudworth II, G. C., (1998). "Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems", Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 40: 1–12.

[26] Çelik, G., (2013). İlaç Yüklü Nanolif Sistemlerden Kontrollü İlaç Salınımı, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.

[27] Shen, S. I., Jasti, B. R. ve Li, X., (2003). Design of Controlled-Release Drug Delivery Systems, Standard Handbook of Biomedical Engineering and Design, McGraw-Hill, NY.

[28] Başar, H. M., (2006). Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontollü İlaç Salınımı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[29] Jacklyn, O., (2010). Controlling Drug Delivery for the Application of Extended or Sustained-Release Drug Products for Parenteral Administration, Chemistry Master's Theses, Northeastern University Master of Science, Boston.

[30] Park, K., Shalaby, W. S. W. ve Park, H., (1993). Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery, Technomic Publishing Company, USA.

[31] Lee, J. H. ve Yeo, Y., (2014). "Controlled Drug Release From Pharmaceutical Nanocarriers", Chemical Engineering Science, 125:75- 84.

[32] Peterson, R. V., Anderson, J.M., Gregonis, D. E., Kim, S. W. ve Feijen, J., (1982). Time-Release Chemical Delivery System. http://www.google.com/patents/US4356166 , 12 Nisan 2015.

[33] Simo, C., Cifuentes, A. ve Gallardo, A., (2003). "Delivery Systems: Polymers and Drugs Monitored by Capillary Electromigration Methods", Journal of Chromatography B, 797: 37– 49.

[34] Elvira, C., Gallardo, A., Roman, J. S. ve Cfuentes, A., (2005). "Covalent Polymer-Drug Conjugates", Molecules, 10:114- 125.

[35] Kaynar-Özdemir, N. ve Ordu, Ş., (1989). "Osmatik Pompalar: Çalışma Prensipleri ve Dizayn Parametreleri", Pharmacia-JTPA, 29:65- 73.

[36] Singla, D., Kumar, S. L. H. ve Nirmala, (2012). "Osmotic Pump Drug Delivery-A Novel Approach", Intenational Journal of Research in Pharmacy and Chemistry, 2(2): 661- 670.

[37] Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J. ve Lemons, J. E., (2013). Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine, Third Edition, Elsevier, Canada.

[38] Maleterre, V., Ogorka, J., Loggia, N. ve Gurny, R., (2009). "Oral Osmotically Driven Systems: 30 Years of Development and Biopharmaceutics", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 73: 311– 323.

[39] Maleterre, V., Ogorka, J., Loggia, N. ve Gurny, R., (2009). "Approach to Design Push-Pull Osmotic Pumps", International Journal of Pharmaceutics, 376:56- 62.

[40] Colombo, P., Santi, P., Bettini, R., Brazel, C. S. ve Peppas, N. A., (2000). Drug Release from Swelling-Controlled Systems, Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Marcel Dekker, USA.

[41] Omidian, H. ve Park, K., (2008). "Swelling Agents and Devices in Oral Drug Delivery", J. Drug Del. Sci. Tech., 18 (2): 83- 93.

[42] Kost, J. ve Langer, R., (2012). "Responsive Polymeric Delivery Systems", Advanced Drug Delivery Reviews, 64: 327– 341.

[43] Dobson, J., (2006). "Magnetic Nanoparticles for Drug Delivery", Drug Delivery Research, 67: 55- 60.

[44] Yadav, A., Sharma, A. ve Jain, D. K., (2011). "Ultrasound Mediated Drug Delivery System", Asian Journal of Pharmacy and Life Science, 1(3): 318- 332.

[45] Bawa, P., Pillay, V., Choonara, Y. E. ve du Toit, L. C, (2009). **"**Stimuli-Responsive Polymers and Their Applications İn Drug Delivery, Biomed Mater, 4:1- 15.

[46] Barich, D. H., Munson, E. J. ve Zell, M. T., (2005). Physcochemical Properties, Formulation, and Drug Delivery, Drug Delivery: Principles and Applications, John Wiley and Sons, New Jersey.

[47] Maderuelo, C., Zarzuelo, A. ve Lanao, J. M., (2011). "Critical Factors in the Release of Drugs from Sustained Release Hydrophilic Matrices", Journal of Controlled Release, 154: 2–19.

[48] Emeje, M. O., Obidike, I. C., Akpabio, E. I. ve Ofoefule, S. I., (2012). Nanotechnology in Drug Delivery, Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems, First Edition, InTech, Croatia.

[49] Rangasamy, M., Parthiban, K.G., (2010). "Recent Advances in Novel Drug Delivery Systems", International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy, 1(2): 316- 326.

[50] İnal, Ö., Alğın Yapar, E. ve Baykara, T., (2008). "Modern Transdermal Terapötik Sistemlerin Tedavideki Yeri", Ankara Ecz. Fak. Dergi, 37(2):145-170.

[51] Güngör, S., Erdal, M. S., Özsoy, Y., (2012). Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems, Recent Advances in Plasticizers.

[52] Verma, P., Thakur, A., Deshmukh, K., Jha, A. K. ve Verma, S., (2010). "Routes of Drug Administration", International Journal of Pharmaceutical Studies and Research, 1: 54-59.

[53] Kushal, M., Monali, M., Durgavati, M., Mittal, P., Umesh, S. ve Pragna, S., (2013). "Oral Controlled Release Drug Delivery System: An Overview", International Research Journal Of Pharmacy, 4:70-76.

[54] Ekmen, M., (2009). Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[55] Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B. P., Duraivel, S. ve Kumar, K. P. S., (2012). "Controlled Release Drug Delivery Systems", The Pharma Innovation, 1(10): 24- 32.

[56] Arifin, D. Y., Lee, L. Y., Wang ve C. H., (2006). "Mathematical Modeling and Simulation of Drug Release From Microspheres: Implications to Drug Delivery Systems", Advanced Drug Delivery Reviews, 58:1274–1325.

[57] Masaro, L. ve Zhu, X. X. (1999). "Physical Models of Diffusion for Polymer Solutions, Gels and Solids", Prog. Polym. Sci., 24:731– 775.

[58] Siepmann, J. ve Peppas, N. A., (2001). "Modeling of Drug Release from Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)", Advanced Drug Delivery Reviews, 48: 139– 157.

[59] Bozkır, A., Karataş, A., Hasçiçek, C., Canefe, K., Kılıçarslan, M., Tarımcı, N., Gönül, N., Özdemir, Yüksel, N., Baykara, T., Kılıç-Şen, T., Çomoğlu, T., (2007). Farmasötik Teknoloji, Ankara Üni. Ecz. Fak. Yayınları, Ankara.

[60] Tu, J., Shen, Y., Mahalingam, R., Jasti, B. ve Li, X., (2010). Polymers in Oral Modified Release Systems, Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice, John Wiley & Sons, New Jersey.

[61] Ford, J. L., (2014). Design and Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets for Oral Controlled Release: A Historical Perspective, Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release, Springer, New York.

[62] Chinthala, CH. S. K., Kota, K. S. R., Hadassah, M., Metilda, E. H. ve Sridevi, S., (2012). "Formulation and Evaluation of Gastroretentive Floating Tablets of Gabapentin Using Effervescent Technology", Int. J Pharm Biomed Res, 3(4):202- 208.

[63] Rowe, R. C., Sheskey, P. J. ve Quinn,, M. E., (2012). Handbook of Phatmaceutical Excipients, Sixth Edition, sayfa: 129-132. https://nurirjawati.files.wordpress.com/2012/01/handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-edition.pdf , 12 Nisan 2015.

[64] Kamel, S., Ali, N., Jahangir, K., Shah, S. M. ve El-Gendy, A. A., (2008). "Pharmaceutical Significance of Cellulose: A Review", eXPRESS Polymer Letters, 11(2): 758– 778.

[65] Chavan, P. N., Bahir, M. M., Mene, R. U., Mahabole, M. P. ve Khairnar, R. S., (2010). "Study of Nanobiomaterial Hydroxyapatite in Simulated Body Fluid: Formation and Growth of Apatite", Materials Science and Engineering B, 168:224– 230.

[66] Korkusuz, F., Tomin, E., Yetkinler, D. N., Timuçin, M., Öztürk, A. ve Korkusuz, P., (2011). "Yapay Kemik Dokusu", TOTBİD Dergisi, 10(2):134-142.

[67] Li, D., Zhu, Y. ve Liang, Z., (2013). "Alendronate Functionalized Mesoporous Hydroxyapatite Nanoparticles for Drug Delivery", Materials Research Bulletin, 48:2201– 2204.

[68] Yetiz, E., (2009), Gözenekli Hidroksiapatitten İlaç Salımının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[69] Cengiz, B., (2007). Hidroksiapatit Nanoparçacıklarının Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

[70] Park, E. S., Maniar, M. ve Shah, J. C., (1998). "Biodegradable Polyanhydride Devices of Cefazolin Sodium, Bupivacaine, and Taxol for Local Drug Delivery:

Preparation, and Kinetics and Mechanism of in Vitro Release", Journal of Controlled Release, 52:179– 189.

[71] Uysal, U., (2012). Nano ve Mikron Boyutta Hidroksiapatit Üretimine Proses Parametrelerinin Etkisinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[72] Geyik, S., (2010). Akıskan Yataklı Kurutucu Sistem (Fluid Bed) Proses Parametrelerinin Okskarbazepin İçeren Granül ve Tabletlerin Özellikleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Lefkoşa.

[73] Velesco, M. V., Ford, J. L., Rowe, P. ve Rajabi-Siahboomi, A. R., (1999). "Influence of Drug: Hydroxypropylmethylcellulose Ratio, Drug and Polymer Particle Size and Compression Forceon the Release of Diclofenac Sodium from HPMC Tablets", Journal of Controlled Release, 57:75- 85.

[74] William III, R. O., Reynolds, T. D., Cabelka, T. D., Sykora, M. A. ve Mahaguna, V., (2002). "Investigation of Excipient Type and Level on Drug Release from Controlled Release Tablets Containing HPMC", Pharmaceutical Development and Technology, 7(2):181- 183.

EK A

SEFAZOLİN SODYUM SALIMININ ZAMANLA DEĞİŞİM ÇİZELGELERİ

A-1 Kuru Karışımların Doğrudan Basılması ile Hazırlanmış Olan 50 mg HAP Katkılı 400 mg Ağırlığındaki Tabletten Sefazolin Sodyum Salımının Zamanla Değişimi

Süre (saat)	Konsantrasyon (mg/ml)	Adsorbans (270 nm)	% Salım
0,0	0,0000	0,0000	0,000
0,5	0,0084	0,2664	12,000
1,0	0,0117	0,3529	16,714
1,5	0,0155	0,4513	22,143
2,0	0,0181	0,5169	25,857
2,5	0,0211	0,5941	30,143
3,0	0,0235	0,6566	33,571
3,5	0,0256	0,7101	36,571
4,0	0,0273	0,7559	39,000
4,5	0,0286	0,7898	40,857
5,0	0,0310	0,8516	44,286
5,5	0,0320	0,8758	45,714
6,0	0,0330	0,9019	47,143

6,5	0,0349	0,9521	49,857
7,0	0,0361	0,9812	51,571
7,5	0,0375	1,0192	53,571
8,0	0,0380	1,0321	54,286
24,0	0,0537	1,4373	76,714
26,0	0,0537	1,4373	76,714
28,0	0,0541	1,4463	77,190
30,0	0,0541	1,4463	77,190

A-2 Yaş Granülasyon Yöntemi Kullanılarak Hazırlanan 50 mg HAP Katkılı 400 mg Ağırlığındaki Üçlü Matriks Tabletten Sefazolin Sodyum Salımının Zamanla Değişimi

Süre (saat)	Konsantrasyon (mg/ml)	Adsorbans (270 nm)	% Salım
0,0	0,0000	0,00000	0,000
0,5	0,0046	0,12340	6,571
1,0	0,0070	0,17290	10,000
1,5	0,0084	0,21900	12,000
2,0	0,0102	0,26510	14,571
2,5	0,0114	0,02951	16,286
3,0	0,0129	0,33240	18,429
3,5	0,0142	0,36650	20,286
4,0	0,0152	0,39170	21,714
4,5	0,0158	0,40670	22,571
5,0	0,0172	0,44090	24,571
5,5	0,0181	0,46400	25,857
6,0	0,0192	0,49160	27,429
6,5	0,0197	0,50470	28,143
7,0	0,0219	0,56020	31,286
7,5	0,0225	0,57480	32,143
8,0	0,0229	0,58600	32,714
23,5	0,0381	0,97080	54,429
24,0	0,0396	1,00700	56,714
24,5	0,0399	1,01610	57,000
25,0	0,0403	1,02590	57,571
25,5	0,0400	1,01860	57,143

26,0	0,0407	1,03630	58,143
26,5	0,0417	1,06160	59,571
27,0	0,0417	1,06160	59,571
27,5	0,0417	1,06090	59,571
28,0	0,0418	1,06260	59,714
28,5	0,0416	1,05850	59,429
29,0	0,0417	1,06060	59,571
29,5	0,0421	1,07130	60,143
30,0	0,0431	1,09710	61,571
48,0	0,0500	1,27120	71,429
50,0	0,0500	1,27120	71,429

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : ÖZGE ULU

Doğum Tarihi ve Yeri :06.07.1990 İstanbul

Yabancı Dili : İNGİLİZCE

E-posta : ozgeulu90@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya Müh.	Yıldız Teknik Üni.	2015
Lisans	Kimya Müh.	Gazi Üni.	2012
Lise	Sayısal	Kadıköy İntaş Lisesi (Y.D.A.)	2008

YAYINLARI

Poster

1. Ulu, Ö., Aktaş, A., Fırat, F.Ö., Öner, M., "Cefazolin Release from Blend of HAP/HPMC/MCC Biodegredable Tablets" 2nd International Conference Bioinspired and Biobased Chemistry & Materials, Nice, France, P105, pp.505, October 15-17, 2014.
2. Öner, M., Ulu, Ö., Aktaş, A., Fırat, F.Ö., "Investigation of The HAP/HPMC/MCC Biodegradable Tablet for Controlled Drug Delivery" 39th International Conference and Exposition on Advanced Ceramics and Composites, Florida, ABD, P94, pp. 130, Ocak 25-30, 2015.

Proje

1. Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün YÜLAP Projesinin 2014-07-0-YL06 numaralı projesi ile desteklenmiştir.