T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİAPATİT TABLETLERDEN KONTROLLÜ İLAÇ SALIMININ İNCELENMESİ

AYŞEGÜL AKTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MUALLA ÖNER

Mayıs, 2019

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDOKRSİAPATİT TABLETLERDEN KONTROLLÜ İLAÇ SALIMININ İNCELENMESİ

Ayşegül AKTAŞ tarafından hazırlanan tez çalışması 02.05.2019 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. Süheyla ÇEHRELİ _____

İstanbul Üniversitesi

Doç. Dr. Nurcan TUĞRUL _____

Yıldız Teknik Üniversitesi

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca her zaman anlayışlı, iletişime açık, yol gösteren, destekleyen, gönlü güzel, çok kıymetli tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Mualla ÖNER'e; hayatımda büyük yere sahip, tez çalışmalarımda DEVA HOLDING A.Ş.'nin olanaklarından yararlanma fırsatı yaratan ve hiç bir konuda benden desteğini esirgemeyen çok değerli Ömer Faruk FIRAT'a ve tabii ki çok sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

Mayıs, 2019

Ayşegül AKTAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ vii

KISALTMA LİSTESİ viii

ŞEKİL LİSTESİ ix

ÇİZELGE LİSTESİ xii

ÖZET xiii

ABSTRACT xv

BÖLÜM 1

GİRİŞ 17

1.1 Literatür Özeti 17
1.2 Tezin Amacı 18
1.3 Bulgular 19

BÖLÜM 2

İLAÇ İLETİM SİSTEMLERİ 20

2.1 Fiziksel Durumlarına Göre Farklılaşan İlaç İletim Sistemleri 21
2.2 Uygulama Yollarına Göre Farklılaşan İlaç İletim Sistemleri 22
2.3 İlaç Salım Mekanizmalarına Göre Farklılaşan İlaç iletim Sistemleri 24
2.3.1 Hızlı / Ani Salım 25
2.3.2 Modifiye Salım 26
2.3.3 Kontrollü Salımlı Formülasyonlarda Polimerler 30
2.4 İmplante edilebilir kontrollü ilaç salımı 33
2.4.1 İmplante edilebilir kontrollü ilaç sistemlerinin sınıflandırılması 34

BÖLÜM 3

GRANÜLASYON 48

3.1 Granülasyon 48
3.1.1 Granülasyon Teknikleri 51

BÖLÜM 4

DİSSOLUSYON (ÇÖZÜNME HIZI) TESTİ 60

4.1 Dissolusyona Etki Eden Faktörler 62
4.1.1 İlaç Etkin Maddesinin Fizikokimyasal Özelliklerine İlişkin Faktörler . 63
4.1.2 İlaç Ürün Formülasyonuna İlişkin Faktörler 65
4.1.3 Üretim Prosesine İlişkin Faktörler 66

BÖLÜM 5

KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANILAN ANTİBİYOTİK SEFAZOLİN SODYUM 67

BÖLÜM 6

DENEYSEL ÇALIŞMALAR 69

6.1 Kullanılan Kimyasallar 69
6.2 Kullanılan Çözeltiler 70
6.3 Kullanılan Cihazlar 70
6.4 Deneysel Yöntem 71
6.5 Sentetik Vücut Sıvısı – Sefazolin Sodyum Kalibrasyon Grafiği 73

BÖLÜM 7

SONUÇLAR 76

7.1 Salım Kontrol Ajanı Olarak Metolose Kullanılarak Yapılan Çalışmalar . 77
7.1.1 Hidroksiapatit Varlığında Mikrokristalin Selülözün Sefazolin Sodyum Salımına Etkisi 84
7.2 Farklı Üretim Yöntemleri Kullanılarak Yapılan Çalışmalar 87
7.2.1 Kuru Granülasyon Yöntemiyle Üretilen ve HPMC K4M Kullanılan Formülasyon Denemesi 87
7.2.2 Yaş Granülasyon Yöntemiyle Üretilen ve HPMC K4M Kullanılan Formülasyon Denemesi 91
7.2.3 Salım Kontrol Ajanının (HPMC K4M) Miktarı Arttırılarak ve Kuru/Islak Granülasyon Yöntemleri Kullanılarak Yapılan Formülasyon Denemesi 94
7.3 Farklı Salım Polimerleri Kullanılarak Yapılmış Çalışmalar 98

BÖLÜM 8

SONUÇ VE ÖNERİLER 103

KAYNAKLAR 107

EK-A 114

SEFAZOLİN SODYUM SALIMININ ZAMANLA DEĞİŞİM ÇİZELGELERİ 114

Çizelge A-1 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait absorbans değerleri 114
Çizelge A-2 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait konsantrasyon değerleri 118
Çizelge A-3 Hidroksiapatit varlığında mikrokrsitalin selülozun sefazolin sodyum salımına etkisi çalışmasına ait absorbans değerleri 122
Çizelge A-4 Hidroksiapatit varlığında mikrokrsitalin selülozun sefazolin sodyum salımına etkisi çalışmasına ait konsantrasyon değerleri 125
Çizelge A-5 Kuru ve yaş granülasyon yöntemiyle üretilen, HPMC K4M kullanılan çalışmaya ait absorbans değerleri 126
Çizelge A-6 Kuru ve yaş granülasyon yöntemiyle üretilen, HPMC K4M kullanılan çalışmaya ait konsantrasyon değerleri 127
Çizelge A-7 Salım kontrol ajanının miktarı arttırılarak ve kuru/ıslak granülasyon yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait absorabans değerleri 127
Çizelge A-8 Salım kontrol ajanının miktarı arttırılarak ve kuru/ıslak granülasyon yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait konsantrasyon değerleri 128
Çizelge A-9 Farklı salım polimerleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait absorbans değerleri 129
Çizelge A-10 Farklı salım polimerleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait konsantrasyon değerleri 129
ÖZGEÇMİŞ 131

SİMGE LİSTESİ

C	Konsantrasyon
t	Zaman
C_{max}	En yüksek ilaç plazma konsantrasyonu
t_{max}	C_{max}'a erişilen zaman
J	Birim zaman başına yüzeye dik bir birim alandan geçen çözünme miktarı
D	Difuzyon katsayısı
N	Newton
kN	Kilogram-Newton

KISALTMA LİSTESİ

AUC	Zamana karşı plazma konsantrasyonunun altındaki alan
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HAP	Hidroksiapatit
HEC	Hidroksietilselüloz
HPC-H	Yüksek viskosite değerlikli hidroksipropil selüloz
HPMC	Hidroksipropil metilselüoz/hipromellöz
MCC	Mikrokristalinselüloz
Na-CMC	Sodyum-karboksimetilselüloz
SBF	Sentetik vücut sıvısı
UV	Görünür alan spektrofotometresi

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 İlaç iletimi için dizayn gereklilikleri 21
Şekil 2.2 İlaç iletimi için dizayn gereklilikleri 23
Şekil 2.3 Ani salımlı oral dozaj formunun zaman profiline karşı idealize plazma .... konsantrasyonu..... 26
Şekil 2.4 Hızlı salımli bir dozaj formu ile karşılaştırıldığında, sürekli salimli oral dozaj formunun zaman profiline karşı idealize plazma konsantrasyonu. 28
Şekil 2.5 Kontrollü salım dozaj formunun zaman profiline karşı idealize plazma konsantrasyonları 30
Şekil 2.6 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin dört ana sınıfılandırması 35
Şekil 2.7 Norplant Sub-dermal Implantı 36
Şekil 2.8 Progestasert IUD 36
Şekil 2.9 Compudose implantı 37
Şekil 2.10 Syncromate B 38
Şekil 2.11 Alzet osmotik pompası..... 39
Şekil 2.12 Infusate implantı..... 40
Şekil 2.13 Tüm önemli bileşenleri gösteren implante edilebilir bir peristaltik pompanın (Infusate) kesit görünüşü..... 40
Şekil 2.14 Hydron ilaç iletim sistemi 42
Şekil 2.15 Biyolojik olarak düzenlenmiş bir hidrokortizon uygulama sisteminin, yüzey- immobilize edilmiş üreler ile ilaca dağılmış monolitik biyo-aşınabilir polimer matrisini gösteren geri beslemeli bir ilaç verme sistemi kesit görüntüsü 43
Şekil 2.16 Biyo-duyarlı insülin verme sisteminin kesitsel görünümü, amin içeren hidrofilik polimerden yapılmış glikoz oksidazla tutturulmuş hidrojel membranı gösteren geri beslemeli bir ilaç verme sistemi. 44
Şekil 2.17 Kendi kendini düzenleyen insülin taşıyıcı sistemin çeşitli bileşenleri, geri beslemeli bir ilaç verme sistemi ve pankreatektomili köpeklerde kan glikoz seviyesinin kontrolü 46
Şekil 2.18 İdeal bir saha hedefleme kontrollü salım ilaç dağıtımı 47
Şekil 3. 1 Düşük kesme (low shear) ve yüksek kesme (high shear) işlemiyle ıslak granülasyonun şematik diyagramı..... 53
Şekil 3.2 Yüksek kesme ıslak granülatörleri 55
Şekil 3.3 Akışkan yataklı kurutucu 56
Şekil 3.4 Akışkan yataklı granülasyon 57
Şekil 3.5 Granülasyon metotları için akış şeması..... 59
Şekil 4.1 Katı dozaj formlarından ilaçların emiliminde çözünmenin rolünün şematik gösterimi 63

Şekil 5.1 Sefazolin sodyumun kimyasal yapısı 68
Şekil 6.1 Dissolusyon ekipmanı 71
Şekil 6.2 Apparatus 1 (Basket Aparatı) ile dissolusyon ekipmanı 72
Şekil 6.3 Dissolusyon test aparatı; USP 1 (basket) 72
Şekil 6.4 UV spektrofotometre bağlı dissolusyon ekipmanı 73
Şekil 6.5 Sefazolin Sodyum için Kalibrasyon Eğrisi (λ270) 75
Şekil 7.1 4-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri varlığında sefazolin sodyumun salım hızı grafiği 79
Şekil 7.2 6-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri varlığında sefazolin sodyumun salım hızı grafiği 79
Şekil 7.3 8-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri varlığında sefazolin sodyumun salım hızı grafiği 80
Şekil 7.4 Metolose türleri varlığında sefazolin sodyum için karşılaştırmalı salım grafiği 80
Şekil 7.5 4-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri yokluğunda sefazolin sodyumun salım hızı grafiği 81
Şekil 7.7 8-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri yokluğunda sefazolin sodyumun salım hızı grafiği 82
Şekil 7.8 Metolose yokluğunda farklı baskı kuvvetinde üretilen tabletlerin karşılaştırmalı sefazolin sodyum salım grafiği 82
Şekil 7.9 Farklı baskı kuvvetlerinde metolose varlığında ve yokluğunda karşılaştırmalı sefazolin sodyumun salım hızı grafiği 83
Şekil 7.10 Hidroksiapatit kullanılarak sefazolin Sodyum salımında mikrokristalin sodyum etkisi 85
Şekil 7.11 Hidroksiapatit kullanılmayarak sefazolin sodyum salımında mikrokristalin sodyum etkisi 86
Şekil 7.12 Formul-1 ve Formul-2 için karşılaştırmalı grafiği 86
Şekil 7.13 Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen ve 120N baskı kuvvetiyle basılmış tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği 89
Şekil 7.14 Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen ve 220N baskı kuvvetiyle basılmış tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği 89
Şekil 7.15 Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen ve farklı baskı kuvvetiyle basılan tabletlerdeki karşılaştırmalı sefazolin sodyum salım grafiği 90
Şekil 7.16 Yaş granülasyon yöntemiyle üretilen ve 120N baskı kuvvetiyle basılmış tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği 92
Şekil 7.17 Yaş granülasyon yöntemiyle üretilen ve 220N baskı kuvvetiyle basılmış tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği 92
Şekil 7.18 Yaş Granülasyon yöntemiyle üretilen ve farklı baskı kuvvetiyle basılan tabletlerdeki karşılaştırmalı sefazolin sodyum salım grafiği 93
Şekil 7.19 Yaş/kuru granülasyon yöntemiyle üretilen ve farklı baskı kuvvetiyle basılan tabletlerdeki sefazolin sodyum için karşılaştırmalı salım grafiği 94
Şekil 7.20 HPMC K4M miktarının arttılarak kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği 96
Şekil 7.21 HPMC K4M miktarının arttılarak yaş granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği 96
Şekil 7.22 HPMC K4M miktarının arttılarak yaş ve kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum karşılaştırmalı salım grafiği 97
Şekil 7.23 HPMC K4M kullanılarak üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği 99

Şekil 7.24 HPMC K100M kullanılarak üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği 100
Şekil 7.25 HPC-H kullanılarak üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği 100
Şekil 7.26 Farklı salım kontrol polimerleri kullanılarak üretilen tabletlerdeki karşılaştırmalı sefazolin sodyum salım grafiği 101

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Kontrollü salım ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan polimerler..... 31
Çizelge 2.2 Hipromelloz-HPMC tipleri için Nominal Viskozite Değerleri 32
Çizelge 3.1 Farklı birim operasyon yöntemlerinde adımlar..... 51
Çizelge 4.1 Çözünme testi aparatı test parametreleri ve örnekleri..... 61
Çizelge 5.1 Sefazolin sodyumun fizikokimyasal özellikleri 68
Çizelge 6.1 Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında kullanılan kimyasallar 70
Çizelge 6.2 Test parametreleri..... 73
Çizelge 6.3 Sefazolin sodium için kalibrasyon eğrisi değerleri 74
Çizelge 7.1 Tablet formulasyonları 78
Çizelge 7.2 Test parametreleri..... 78
Çizelge 7.3 Metolose varlığında ve yokluğunda üretilen tabletlden % ilaç salım miktarları 83
Çizelge 7.4 Test parametreleri..... 84
Çizelge 7.5 Mikrokristalin selüloz içeren tablet formülasyonları 84
Çizelge 7.6 Hidroksiapatit kullanılan tabletlerde %ilaç salım miktarları 87
Çizelge 7.7 Birim formül..... 88
Çizelge 7.8 Test parametreleri..... 88
Çizelge 7.9 Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerdeki % ilaç salımı..... 90
Çizelge 7.10 Birim formül..... 91
Çizelge 7.11 Yaş granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerden % ilaç salımı 93
Çizelge 7.12 Birim Formül..... 94
Çizelge 7.13 220 N sertlikte basılan; yaş ve kuru granülasyon yöntemiyle üretilen ..... tabletlerden %ilaç salım miktarları 97
Çizelge 7.14 Birim Formül..... 98
Çizelge 7.15 Farklı polimerle yapılan çalışmalara ait % ilaç salım miktarları 102

ÖZET

HİDROKSİAPATİT TABLETLERDEN KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMININ İNCELENMESİ

Ayşegül AKTAŞ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mualla ÖNER

İlaç taşıyıcı sistemler, aktif maddeyi vücuttaki hedef dokulara ulaşmasına ve çözünmesine olanak sağlayan sistemler olarak tanımlanmaktadır. Bu bakış açısıyla, kontrollü ilaç dağıtım sistemi, aktif bir maddenin belirli bir sistemden istenen zamanda ve oranda salındığı yöntemdir. Kontrollü salım sistemlerinin amacı, istenilen seviyede kontrollü, stabil ve biyouyumlu ilaç salım sistemleri geliştirmektir. Bu amaçla, kontrollü salma sistemleri genellikle doğal veya yapay polimerlerden yapılmış veya kompozit formda elde edilen polimerik malzemeleri kullanır. Bu çalışmanın amacı, HAP / MCC ve bazı salım kontrol ajanlarını içeren bir karışımdan oluşan ve farklı üretim yöntemleri kullanılarak üretilen biyobozunur bir tablet formüle etmek ve kontrollü ilaç salıınımı incelemek amacıyla sefazolin sodyum ($C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$) yüklü bu tabletlerden in-vitro ilaç salımını araştırmaktır. İlaç etkin maddesi olarak sefazolin sodyum antibiyotiği kullanılmıştır. Son zamanlarda osteoporoz, osteomiyelit gibi yapısal değişiklere sebep olan kemik hastalıkları yaygın olarak görülmektedir. Kemiklerdeki zayıf kan akışı, hastalığın tedavisi için aralıklı ve yüksek doz gerekliliği doğurmaktadır, bu da hasta uyumunun azalmasına sebep olur. Bu nedenle ilacın cerrahi olarak lokal yolla yerleştirilmesi ilgili dokuya daha yüksek ilaç konsantrasyonu iletilmesi hedeflenmiştir. HAP, birçok klinik çalışmalarda kullanımı oldukça geniş olan, diş ve ortopedi de kusurlu kemik dokusunun onarımında kullanılan yüksek biyouyumlu ve biyoaktif bir biyoseramiktir. Enfeksiyon bölgesinde yüksek bir antibiyotik konsantrasyonu, kronik hematojen veya implantla ilişkili osteomyelitin tedavisinde yararlıdır. Enfekte kemik, belirsiz bir kan dolaşımına sahip olduğundan, ilaçların parenteral uygulaması etkili lokal konsantrasyonlar elde etmeyebilir. Gözenekli hidroksiapatit (HAP) seramik mükemmel biyouyumluluğa sahiptir, mekanik güce dayanabilir ve iyi tümörlerin çıkarılması sonrası

kemik hasarlarını etkili bir şekilde doldurur. İlaç salımının uzatılmasının hedeflenmesine istinaden HAP içeren tablet denemelerinde farklı salım kontrol ajanları (Metolose, HPMC K4M, HPMC K100M ve HPC-H) çalışılmıştır. Üretim yöntemi olarak yaş ve kuru granülasyon yöntemleri denenmiştir. En uygun salım profilini gösteren deneme kuru granülasyon yönremiyle üretilen; HAP/MCC ve Metolose polimerinin kullanıldığı çalışmadır. 20,5 saat süre boyunca %38,61 oranında sefazolin sodyum salımı gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada hidroksiapatitin salım hızı üzerinde kayda değer bir etkisi olmamasına rağmen, hidroksapatit sonraki çalışmalarda kemiğin temel yapıtaşı olmasından ötürü hasta biyouyumluluğu açısından tercih edilecek bir formülasyon olarak görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, sefazolin sodyum, kontrollü ilaç salımı, metolose, hidroksipropil metil selüloz

ABSTRACT

INVESTIGATION OF CONTROLLED DRUG RELEASE FROM HYDROXYAPATITE TABLETS

Ayşegül AKTAŞ

Department of Chemical Engineering

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Mualla ÖNER

Drug delivery systems are defined as systems that allow the active substance to reach the target tissues in the body and dissolve. From this point of view, the controlled drug delivery system is the method in which an active substance is released from a particular system at the desired time and rate. The aim of controlled drug delivery systems is to develop a stable, controlled at a desired level and a biocompatible drug delivery systems. For this purpose, controlled release systems generally use polymeric materials made of natural or artificial polymers or obtained in composite form. The aim of this study was to investigate the in-vitro drug release of cefazolin sodium ($C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$) loaded tablets containing a mixture of HAP / MCC and some release control agents that are produced by using different production methods in order to observe controlled drug release. Sefazolin sodim antibiotics has been used as an active ingredient. Poor blood flow in the bones leads to an intermittent and high dose requirement for the treatment of the disease, which leads to a reduction in patient compliance. For this reason, it is aimed to place the drug in the local route by surgery in order to deliver a higher drug concentration to the tissue. HAP is a high biocompatible and bioactive bioceramic which is used for the repair of defective bone tissue in teeth and orthopedics, which is widely used in many clinical studies. A high antibiotic concentration in the infection site is useful in the treatment of chronic hematogenous or implant-associated

osteomyelitis. As the infected bone has an uncertain blood circulation, parenteral administration of drugs may not achieve effective local concentrations. Porous hydroxyapatite (HAP) ceramics have excellent biocompatibility, can withstand mechanical strength and effectively fill bone damage after removal of good tumors. Different release control agents (Metolose, HPMC K4M, HPMC K100M and HPC-H) were studied in HAP-containing tablet trials based on targeting of drug release prolongation. As a method of manufacturing, wet and dry granulation methods have been used. The experiment showing the most suitable release profile was produced by dry granulation method; HAP / MCC and Metolose polymer is used. Cefazolin sodium was released at a rate of 38.61% for 20.5 hours. In this study, in addition to having an insignificant effect on the release rate of hydroxyapatite, the use of hydroxapatite in further studies can be a preferred formulation in terms patient biocompatibility since hydroxyapatite is an essential constituent.

Keywords: Hydroxyapatite, cefazoline sodium, controlled drug release, metolose, hydroxypropyl methyl cellulose

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

İlaç taşıyıcı sistemler, ilacın dokulara ulaşmasına ve çözünmeyi sağlanmasına imkan veren sistemler olarak tanımlanır. Bu sistemler üzerinde çalışmanın temel nedeni, konvansiyonel ürünlerin ve yeni moleküllerin etkinliğini arttırmak ve yan etkileri azaltarak hasta uyumunu arttırmaktır. Bu bakış açısıyla, son yıllarda hedefleme çalışmaları ilaç taşıyıcı sistemler olarak geliştirilen özel sistemler ile gerçekleştirilmiştir. Hedefleme, ilacın istenen yere doğrudan gönderilmesiyle etkinliği arttıran ve diğer dokulara yayılmasını önlemek için yan etkileri azaltan bir yöntemdir (Özcan, 2008).

Farmasötik ürünler için taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Geçmişte implantlar için polimerik cihazlar; silikon, kauçuk ve polietilenden hazırlanmıştır. Parenteral cihazlar olarak bu inert polimerlerin kullanılmasının ciddi bir dezavantajı biyolojik olarak bozunmamalarıdır ve bu, ilacın tükendikten sonra bunların cerrahi olarak çıkarılmasını gerektirir. Bu problemin üstesinden gelebilmek için, biyo-bozunur polimerleri kavramı ilk olarak 1970'lerin başında sürekli salım parenteral ilaç iletimi için kullanıldı. Biyomateryallerin kullanımı, özellikle otuz yıl önce biyo-rezorbe olabilen cerrahi dikişlerin başarılı bir şekilde uygulanmasından sonra, büyük ilgi uyandırdı. O zamandan beri biyobozunur polimerler giderek daha popüler hale geldi ve birçok yeni polimer sentezlendi ve ilaç salınım uygulamaları için kullanıldı. Bu polimerler, enzimatik olarak veya enzimatik olmayarak biyouyumlu/toksik olmayan yan ürünler üretecek şekilde bozunurlar böylelikle ilaç iletim cihazının cerrahi olarak çıkarılması önlenebilir. Bu iyi karakterize edilmiş ve

yaygın olarak temin edilebilen polimerler, iyi bilinen işlemlerle prefabrike implantlar gibi çeşitli uygulama sistemlerine üretilebilir (Li & Jasti, 2006).

Son yıllarda osteoporoz, osteomiyelit, osteosarkom, enfeksiyonlar veya tümöral hastalıklar gibi yapısal değişikliklerin neden olduğu kemik hastalıkları yaygın olarak görülmektedir. Kemiklerdeki zayıf kan akışı ve ilacın diğer dokulara yayılması nedeniyle, tedavi için sık aralıklı ve yüksek doz uygulaması gerekli olup, çeşitli yan etkilere neden olarak hasta uyumunun azalmasına neden olur. İlaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesinin ve etkinin optimize edilmesi için bu sistemlerin geliştirilmesinin bu durumu olumlu yönde değiştirmek için uygun bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca; ilaçların lokal olarak verilmesi, parenteral uygulamanın herhangi bir sistemik toksisitesini ve yan etkilerini büyük ölçüde azaltmalıdır. İlgili dokularda daha yüksek bir ilaç konsantrasyonu, bu gibi lokal ilaç iletim cihazları tarafından uygulanabilir; sonuç olarak daha gelişmiş bir etkinlik beklenebilir. Örneğin, ortopedik cerrahi sırasında enfeksiyon riskini iyileştirmek veya azaltmak için lokal antibiyotik uygulaması başarıyla kullanılmıştır (Joosten U., 2004). Bu amaçla antibiyotiklerin taşınması için bir takım malzemelerin yararlı olduğu kanıtlanmıştır, bunların bazıları insan kemğinin yapıtaşı olan hidroksiapatit gibi biyo-bozunur olmayan materyallerdir.

1.2 Tezin Amacı

Çalışmanın amacı, HAP / MCC ve bazı salım kontrol ajanlarını içeren bir karışımdan oluşan biyobozunur bir tablet formüle etmek ve kontrollü ilaç salınımı incelemek amacıyla sefazolin sodyum ($C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$) yüklü bu tabletlerden in vitro ilaç salımını dissolusyon çözünme hızı ekpimanı kullanarak araştırmaktır. Dissolusyon ekipmanı çoğu tablet formülasyonda etkin madde salım miktarını ve profilini incelemek için kullanılan bir ekipmandır. Çalışmada hidroksiapatitin kullanılmasının amacı, kemik ile çok iyi uyumluluk sağlamasıdır; çünkü hidroksiapatit temel olarak kemik yapısında bulunmaktadır, yani insan vücudu ile mükemmel bir şekilde uyumludur. Bu nedenle biyolojik uyumluluk bakış açısına göre formülasyon denemeleri üzerinde çok önemli bir etkisi vardır. Ayrıca, ilaç salım süresi, salım kontrol ajanları olarak biyobozunur polimerlerin kullanılmasıyla mümkün olduğu kadar uzun süreler hedeflenmiştir.

1.3 Bulgular

Sefazolin sodyumun antibiyotiğinin etkin salımı, gözenekli yapıdaki hidroksiapatit maddesi ile biyopolimer özellikli hidroksipropil metilselüloz türevleri ve mikrokristalin selüloz kullanılarak geliştirilmiştir. Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılan ilk çalışmada salım hızını kontrol edebilmek amaçlı farklı sertliklerde basılmıştır. Ancak sertliğin salım kontrolüne belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür. Metolose içeren formülasyon, metolose içermeyene oranla kontrollü salım profili sergilemiştir. Bu ilk çalışmada sefazolin sodyumun plastikleşmesini önlemek için sonraki çalışmalarda mikrokristalin selüloz kullanılmıştır. Formülasyona mikrokristalin eklendiğinde oldukça başarılı bir salım profili elde edilmiştir; 20,5 saat sonunda %38,61 oranında sefazolin sodyum salımı gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada ayrıca; hidokrsiapatitin etkisini görmek amaçlı bir formülasyona hidroksiapatit malzemesi konmadan salım kontrolü incelenmiştir. Her iki formülasyon da benzer profil sergilmesine rağmen, vücutta yüksek biyouyumluluğu nedeniyle hidroksiapatit içeren formülasyon daha tercih edilebilirdir. Salım kontrol süresini daha da uzatmak için hidroksipropil metil selülöz türevlerinden HPMC K4M, HPMC K100M ve hidroksipropil selüloz kullanılmıştır. Kullanılan polimerlerin doğrudan salım hızına etki ettiği sonucuna varılabilir. Buna rağmen, ıslak / kuru granülasyon imalat yöntemleri salım hızı üzerinde hafif bir etkiye sahiptir. Uygulanan baskı kuvvetinin salım hızına etkisi ise formülasyon türüne göre değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmaların Deva Holding Ar-Ge laboratuvarının uygun saatleri çerçevesinde gerçekleştirilmiş olup, daha uzun süreler çalışılması neticesinde daha iyi sonuçlar alınabileceği öngörülmektedir.

BÖLÜM 2

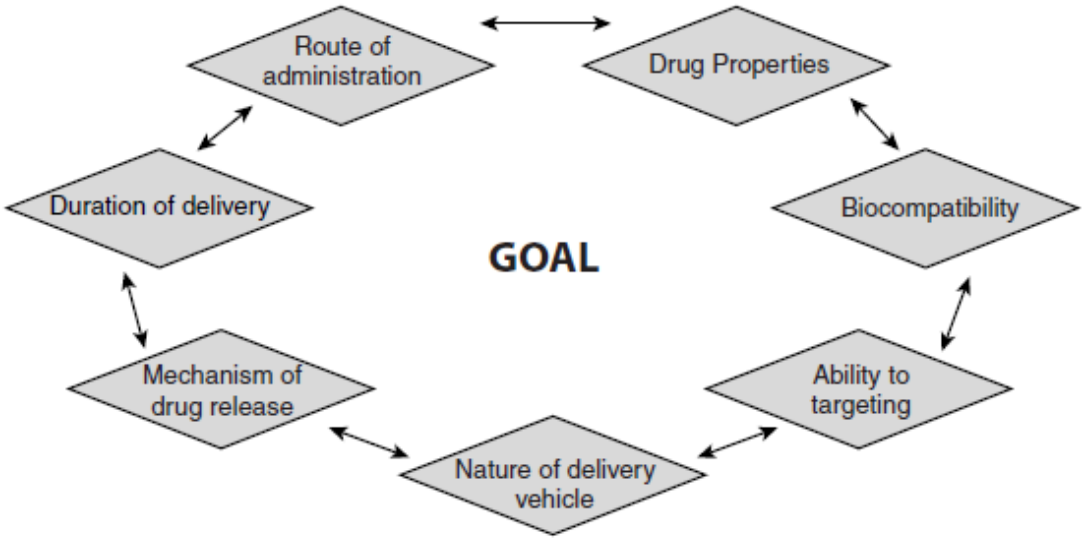
İLAÇ İLETİM SİSTEMLERİ

Perspektif ilaç salınım sistemleri, terapötik ajanların vücuda sokulması için oluşturulmuş mekanizmalar olarak tanımlanabilir. Tıbbi bitkilerin yaprakları ve kökleri çiğnemek ve tıbbi maddelerin yakılmasıyla kurumunun solunması gibi yöntemler en erken zamanlardan ilaç uygulamasına örnek teşkil etmektedir. Ancak, ilaçların salınımındaki bu ilkel yaklaşımlar, ilaç salınımında çok temel bir gereksinimden yoksundu; bu, tutarlılık ve tekdüzelikti (uniformite) (gerekli ilaç dozu). Bu, on sekizinci ve on dokuzuncu yüzyılın sonlarında farklı ilaç salım yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu yöntemler arasında haplar, şuruplar, kapsüller, tabletler, iksirler, çözeltiler, ekstraktlar, emülsiyonlar, süspansiyon, kaşeler, troklar, pastiller, nebülizerler ve diğer birçok geleneksel salınım mekanizması yer almaktadır. Bu salınım mekanizmalarının çoğu bitki ekstrelerinden elde edilen ilaçları kullanır.

Modern tıp çağındaki dönem, 1885 yılında aşıların keşfiyle ve 1929'un sonlarında bitkilerin ilaçlarından arındırma teknikleriyle başlamış, ardından 1929'da keşfinden sonra penisilinin piyasaya sürülmesi ve daha sonra verimli bir ilaç keşfi dönemiyle devam etmiştir.

Artık büyük miktarlarda oligonükleotid, peptit ve protein ilaçları üretmek mümkünken, gen terapileri de klinik olarak uygulanabilir gibi görünmektedir. Bu terapötik ajanların her biri, boyut, stabilite veya hedefleme ihtiyacı nedeniyle, özel bir ilaç salınım sistemi gerektirir. Geleneksel ilaç salınım formları; oral, topikal, inhale veya enjeksiyonlar olmakla birlikte, daha sofistike salınım sistemlerinin farmakokinetik prensipleri, spesifik ilaç karakteristiklerini ve bir kişiden diğerine ve aynı kişide farklı koşullar altında yanıt değişkenliğini hesaba katması gerekir.

Kontrollü bir ilaç iletim sistemi, ilaç özelliği, uygulama yolu, iletim aracının doğası, ilaç salım mekanizması, hedefleme yeteneği ve biyouyumluluk gibi çeşitli faktörlerin aynı anda dikkate alınmasını gerektirir. Bu durum Şekil 2.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1 İlaç iletimi için dizayn gereklilikleri (Paolino, Fresta, Sinha, & Ferrari, 2006)

Bu faktörlerin kapsamlı bağımsızlığı nedeniyle tüm bunları tek bir sistemde gerçekleştirmek kolay değildir. Herhangi bir ilaç iletim sisteminin daha fazla güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği, böyle bir sistemi tasarlarken en önemli faktördür.

Buradaki vurgu, kontrol hassasiyeti ve ilaç dağıtım sistemi ile ilişkili iç ve ara değişkenliğe olan katkının en aza indirilmesi ihtiyacı üzerinde durmaktadır. Kontrollü ilaç verme uygulamaları için birçok farklı yaklaşım vardır (Paolino, Fresta, Sinha, & Ferrari, 2006).

2.1 Fiziksel Durumlarına Göre Farklılaşan İlaç İletim Sistemleri

Dozaj formları için çeşitli tiplerin fiziksel durumlarına göre bunları; gaz halinde (örneğin anestetik), sıvı (örneğin çözeltiler, emülsiyonlar, süspansiyonlar), yarı katı (örneğin kremler, merhemler, jeller ve macunlar) ve katı dozajı formları (örneğin tozlar, granüller, tabletler ve kapsüller) olarak sınıflandırmak suretiyle ayırt etmek yaygındır.

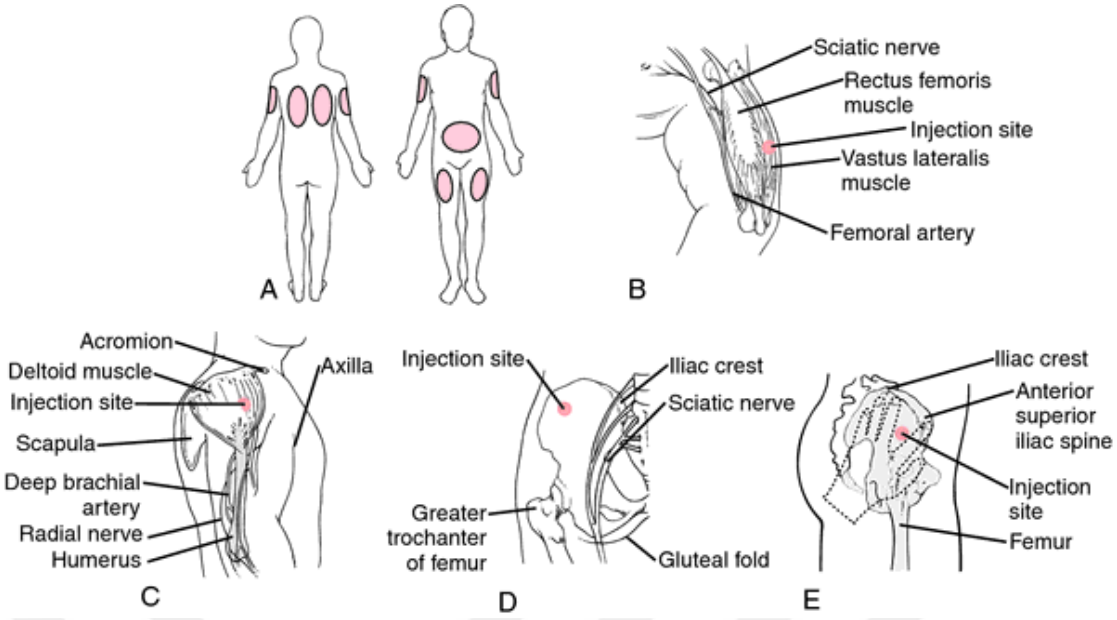
Çoğu dozaj formları birkaç faz içerir. Bazen bir dozaj formunun fazları aynı durumdadır, örneğin; bir emülsiyon için iki sıvı fazı (yağ ve su) içerir. Her iki faz da sıvı olsa da, fiziksel özelliklerinde, örneğin yoğunluk ve elektriksel iletkenlik açısından

farklılık gösterirler ve birbirlerinden bir arayüzle ayrılırlar. Bununla birlikte, daha sıklıkla bir dozaj formu, farklı durumların fazlarını içerir. Örneğin, bir süspansiyon bir sıvı ve bir katı faz içerir. Bu nedenle, gaz halinde, sıvı, yarı katı veya katı dozaj formlarına sınıflandırma bazen biraz rastgele gibi görünebilir. Sonuç olarak, bu çok fazlı dozaj formlarında genellikle bir veya daha fazla faz dağıtılırken diğer fazlar süreklidir. Bir süspansiyonda katı faz dağıtılır ve sıvı faz süreklidir ve bir yağ içinde su emülsiyonunda yağ fazı dağıtılır ve su fazı süreklidir. Bazı dozaj formlarında, fazların tip ve sayılarının belirlenmesi o kadar da basit değildir. Örneğin, birçok sürekli faza (yağ, su ve yüzey aktif madde fazları) ek olarak bir dağılmış su (veya yağ) fazının varlığında, krem fazlarının belirlenmesi zor olabilir (Perrie & Rades, 2012).

Lipozomal dispersiyonlar için, lipozomu oluşturmak için kullanılan fosfolipidlerin durumu, bir lipozomal dispersiyonun bir süspansiyon (lipidler kristalin bir halde ise) veya bir emülsiyon olup olmadığını (lipidler sıvı içerisinde, kristal halindeyse) belirleyecektir. Şunu da belirtmek gerekir ki, dağınık bir fazın varlığının sistemde fiziksel dengesizliğe yol açabilir. Örneğin, bir su-içinde-yağ emülsiyonunda, damlacıklar daha geniş bir sürekli faza birleştiğinden, dağılmış yağ damlacıkları suda daha büyük bir ara yüzey alanına sahiptir (Perrie & Rades, 2012).

2.2 Uygulama Yollarına Göre Farklılaşan İlaç İletim Sistemleri

Dozaj formlarını ayırt etmenin başka bir yolu, yerine veya uygulama yoluna göre olmaktadır. Enjeksiyon veya infüzyon olsa da ilaçlar doğrudan vücuda uygulanabilir. Bu ilaç uygulaması biçimi, parenteral ilaç iletimi olarak adlandırılmaktadır. Vücuda uygulama yerine bağlı olarak İntravenöz, intramüsküler, subkutanöz, intradermal ve intraperitonal olarak farklılaşabilir (Perrie & Rades, 2012).



Şekil 2.2 İlaç iletimi için dizayn gereklilikleri

A: subkutan enjeksiyon uygulama yerleri; B: Çocuklarda vastus lateralis kası için intramüsküler uygulama yeri; C, D, and E: Yetişkinler için intramüsküler uygulama yerleri (Miller-Keane, 2003)

Normal olarak, sulu çözeltiler, IV kullanımı için tasarlanmıştır, ancak, IV yönetiminde metabolizmayı önleyen küçük parçacıklar (örneğin 100-150 nm'den küçük) gibi dağılmış bir faz (katı sıvı) da kullanılır. Buna ek olarak; Sulu veya yağlı veya hatta katı sistemler intravenöz olarak uygulanabilir (son dozaj formları implant olarak adlandırılır) (Perrie & Rades, 2012).

İlaçlar vücuda deri yoluyla da uygulanabilir. Bunun için çoğunlukla kremler, merhemler, jeller ve macunlar dahil olmak üzere yarı katı dozaj formları kullanılır. Bununla birlikte, emülsiyonlar veya transdermal kontrollü ilaç iletim sistemleri (yamalar - patches) gibi katı dozaj formları gibi sıvı dozaj formları da kullanılabilir. Bununla birlikte, cildin bir organ olarak ana işlevlerinden birinin, vücuda emilmelerine izin vermek yerine, vücuda giren parçacıkların veya bileşiklerin girmesini önlenmektir. Cildin epidermis tabakasının en üst kısmı olan stratum korneum, emilmeye karşı zorlu bir bariyer oluşturur ve bu nedenle transdermal iletimin başarılması zordur. Penetrasyon arttırıcılar deriye veya deri içine iletimi arttırmak için iletim sistemlerine sıklıkla eklenmektedir. Transdermal kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerinde (stratum corneum

tarafından kontrol edilen alım yerine) ideal olarak dozaj formu ciltteki alımı kontrol eder (Perrie & Rades, 2012).

Vücut içine ilaç uygulamasının en önemli yolu mukoza membranlarıdır. Mukozal membranlar, deriden daha fazla bir bariyere sahiptir ve bazı mukozal membranlar (ince bağırsaklarda olduğu gibi) aslında emilim için özelleşmiş bölgelerdir. İlaç uygulaması için kullanılabilecek birçok mukoza vardır. En önemlisi, sindirim yolunun mukozal zarlarıdır ve oral ilaç verilmesine izin verir. Bu iletim yolunun uygunluğu ve rahatlığı, tüm ilaç iletim sistemlerinde en yaygın olan oral dozaj formlarını oluşturur (Perrie & Rades, 2012).

Ayrıca bukkal, dil altı, rektal ve vajinal mukoza ve aslında akciğer ve nazal mukozal membranlar absorpsiyon bölgeleri olarak kabul edilebilir. Tüm bu mukozal membranlar için, bukkal ve dil altı tabletler, fitiller, vajinal halkalar, inhalerler, oftalmik ve burun spreyleri gibi bir kaçını ifade eden dozaj formları geliştirilmiştir. Ayrıca bukkal, dil altı, rektal ve vajinal mukoza ve aslında akciğer ve nazal mukozal membranlar absorpsiyon bölgeleri olarak hareket edebilir. Tüm bu mukozal membranlar için, bukkal ve dil altı tabletler, fitiller, vajinal halkalar, inhalerler, oftalmik ve burun spreyleri gibi bir kaçını ifade eden dozaj formları geliştirilmiştir (Perrie & Rades, 2012).

2.3 İlaç Salım Mekanizmalarına Göre Farklılaşan İlaç iletim Sistemleri

İlaç iletim sistemlerini ayırmak için kullanılabilecek başka bir sistematik ise, ilacın salım şekline göre yapılır. Dozaj formları bir ilacın salınım hızını ve / veya salınım yerini kontrol edebilir.

Genel olarak aşağıdaki şekilde ayırt edilebilir:

1. Hızlı/Ani (Immediate) Salım – İlaç uygulamasının hemen ardından salınımı gerçekleşir.

2. Modifiye (Modified) Salım – İlaç salınımı sadece uygulamadan sonra veya uzun bir süre vücutta spesifik bir hedef için ortaya çıkar.

Modifiye salım sistemleri ayrıca aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir :

a. Gecikmeli (Delayed) Salım: İlaç başlangıçtan sonra sadece bir noktada salınımı gerçekleşir.

b. Uzun süreli/Uzatılmış (Extended) salım: dozlama sıklığını azaltmak için salınımı uzatır.

- Sürekli (Sustained) salım
- Kontrollü Salım

c. Hedeflenmiş (Targeted) Salım

İlaç salım profillerindeki modifikasyonlar, bir ilacın stabilitesini, güvenliğini, etkinliğini ve terapötik profilini geliştirmek için kullanılabilir. Bu terimler aynı zamanda farmakopelerde ve FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından da kullanılmaktadır. Ani/hızlı salınımlı dozaj formları, hızlı bir ilaç aktivitesi başlangıcı sağlamak üzere tasarlanırken, ilaç salınımındaki modifikasyonlar; ilaç stabilitesini, güvenliğini ve etkinliğini arttırmak, ilaç tedavasinin terapötik sonuçlarını iyileştirmek ve/veya hasta uyumunu ve uygulamak kolaylığını artırma amacıyla istenir (Perrie & Rades, 2012).

2.3.1 Hızlı / Ani Salım

Birçok dozaj formu, ilacın hemen ardından veya en azından uygulamadan sonra mümkün olan en kısa zamanda serbest bırakılması için tasarlanmıştır. Bu, terapötik nedenlerden ötürü hızlı bir eylem başlangıcı için faydalıdır. Örneğin, ağrı kesici içeren bir tablet, vücuda hızlı bir alım sağlamak için gastrointestinal yolda hızla parçalanmalıdır. İntravenöz enjeksiyonlar ve infüzyonlar için aksiyon başlangıcı çok hızlıdır ve farmakolojik etki uygulamadan sonraki birkaç saniye içinde görülebilir.

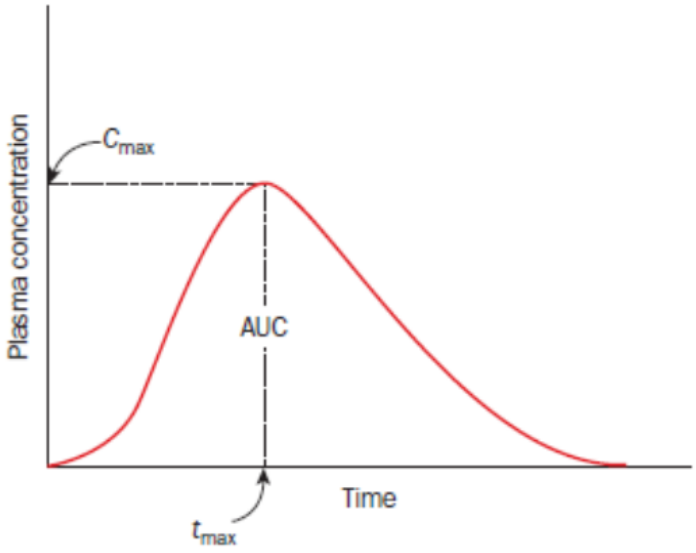
Bunu sebepleri iki yönlüdür :

1. İlaç zaten çözelti içerisindedir, bu nedenle ilacın kesinlikle dozaj formundan salınması gerekmemektedir.

2. İlaç direkt olarak vücuda verilir, böylece hedef organlara ulaşılmadan önce deri veya mukozal zarlardan ilaç nüfuzu nedeniyle zaman kaybı olmaz.

Oral çözeltilerde ilaç zaten serbest bırakılır ve çözelti kolayca gastrointestinal sıvılarla karışmaktadır. Bununla birlikte, tozlar ve granüllerin, ilacın dissolusyon ile salınmasından önce çözülmesi gerekir. Tabletler için başlangıçta tabletin parçalanması gerekir (eğer sıkıştırılmış granüllerden oluşturulmuşsa, bu başlangıçta granül parçacıklarına daha sonra dağılarak toz parçacıklarına ve son olarak ilaç çözünmesi gerçekleşir). Kapsüllerin ilaç içeriklerini serbest bırakması için ilk olarak kapsül kabuğu malzemesi (örneğin jelatin veya hidroksipropil-metilselüloz (HPMC)) parçalanmalıdır.

Daha sonra ilaç, sert jelatin veya HPMC kapsülleri durumunda genellikle katı tozlardan veya granüllerden çözünebilir veya yumuşak bir jelatin kapsülün genellikle sıvı, lipofilik içeriğinden dağıtılabilir. Bu tür anında salım yapan dozaj formları, dakikalar ila saatler arasında bir etki başlangıcına sahiptir. Anında salım yapan dozaj formları, ilacı, genellikle tek bir eylemi takip eden birinci dereceden bir kinetik profilde serbest bırakır (çözündürür veya dağıtır). Bu, ilacın başlangıçta çok hızlı bir şekilde serbest bırakıldığı ve mukoza zarından vücuda geçtiği ve nispeten kısa bir süre içinde (t_{max} olarak adlandırılır) en yüksek plazma seviyesine (C_{max} olarak adlandırılır) ulaştığı anlamına gelir.



Şekil 2.3 Ani salımlı oral dozaj formunun zaman profiline karşı idealize plazma konsantrasyonu (Perrie & Rades, 2012)

En yüksek ilaç plazma konsantrasyonuna C_{max} denir. C_{max}'a erişilen zaman t_{max} olarak adlandırılır. Zamana karşı plazma konsantrasyonunun altındaki alan AUC olarak adlandırılır ve absorbe edilen toplam ilaç miktarını yansıtır (Perrie & Rades, 2012).

2.3.2 Modifiye Salım

Dozaj formları, belirli bir süre boyunca ilacın salımını modifiye etmek için veya dozaj formu gerekli lokasyona ulaştıktan sonra tasarlanabilir Üniversite günümüzdeki durumuna gelinceye kadar çeşitli aşamalardan geçmiştir.

2.3.2.1 Modifiye (Değiştirilmiş) Salım

Dozaj formları, belirli bir süre boyunca ilacın salımını modifiye etmek için veya dozaj formu gerekli lokasyona ulaştıktan sonra tasarlanabilir.

Gecikmeli Salım

Gecikmeli salimli dozaj formları, aktif bileşenin uygulamadan hemen sonra bir zamanda serbest bırakılması için formüle edilen sistemler olarak tanımlanabilir. Oral dozaj formlarından gecikmeli salım, ilacın bırakıldığı yeri kontrol edebilir (örn. dozaj formu ince bağırsak (enterik kaplı dozaj formları) veya kolon (kolon spesifik dozaj formları) ulaştığında).

Gecikmeli salım sistemleri, ilacın midenin düşük pH seviyesindeki bozulmasını önlemek için veya mide ilacından tahriş etmekten korunmak için kullanılabilir. Bu durumlarda, ilaç salınımı, dozaj formu ince bağırsağa ulaşana kadar ertelenmelidir. Genellikle bu amaca ulaşmak için polimerler kullanılır. Dozaj formu (örneğin, bir tablet veya tabletleme öncesi granüller) uygun bir polimer ile kaplanabilir. Polimer, bir pH fonksiyonu olarak çözülür, böylece dozaj formları, midenin düşük pH ortamından, ince bağırsağın daha yüksek pH ortamına hareket ettiğinde, polimer kaplama çözülür ve ilaç salımı gerçekleşebilir. Bu meydana geldikten sonra, salınma tekrar anında gerçekleşir ve sonuçta ortaya çıkan plazma konsantrasyonu ile zaman eğrisi, hemen salım yapan dozaj formları için olana benzerdir.

Kolona özgü ilaçların ve dozaj biçimlerinin geliştirilmesi, kolorektal kanser ve Crohn hastalığı dahil olmak üzere lokal ve sistemik hastalıkların tedavisi için avantajlı olabilir. Özellikle peptit ve protein ilaçları için , kolondaki daha uygun pH koşulları göz önüne alındığında mideye kıyasla ve genellikle ince bağırsağa kıyasla daha düşük enzimatik aktivite, verilen sistemik uygulama için bu serbest bırakma biçimi avantajlı olabilir (Perrie & Rades, 2012).

Uzun Süreli/Uzatılmış Salım

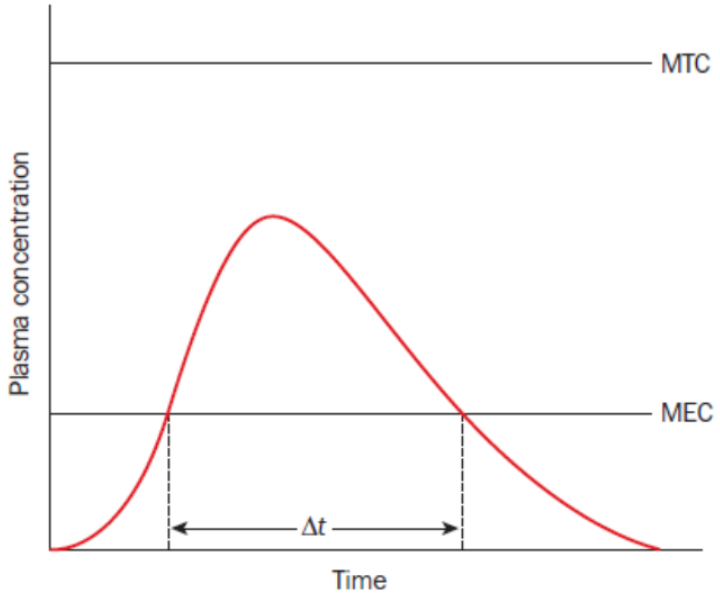
Uzatılmış salım sistemleri, ilacın uzun süre boyunca salınmasına izin verir. Bir ilacın salım profilini uzatarak, dozlama sıklığı azaltılabilir. Hızlı salımlı dozaj formları için, plazma konsantrasyonunun ilacın terapötik aralığında olduğu zaman, aralığı oldukça kısa olabilir. Bu nedenle, sık karşılaşılan uyum sorunları ile sık dozlama gereklidir. Bu,

özellikle kronik hastalıklarda, hastaların uzun bir süre boyunca, genellikle hayatlarının geri kalanında ilaç almaları gerektiği zaman söz konusu olur. Uzatılmış salım, sürekli veya kontrollü salımli dozaj formları kullanılarak sağlanabilir (Perrie & Rades, 2012).

(i) Sürekli Salım

Bu sistemler, ilaç salınım hızını sürekli bir periyod boyunca sağlamaktadır (Şekil 2.4). Örneğin, ilacın dozaj formundan serbest bırakılması, salımın tüm gastrointestinal kanal boyunca gerçekleşeceği şekilde sürdürülürse, C_{max} azaltılabilir ve terapötik aralıktaki ilaç konsantrasyonunun zaman aralığını uzatabilir. Bu da dozlama sıklığını azaltabilir, örneğin günde üç defadan günde bir defaya. Sürekli salimli dozaj formları, bunu çoğunlukla, granülleri veya tabletleri (rezervuar sistemleri) kaplamak veya ilacın çözünmüş veya dağılmış (matris sistemleri) bir matrisini oluşturmak için kullanılan uygun polimerlerin kullanılmasıyla gerçekleştirir. Bu sistemlerden ilacın salım kinetiği farklı olabilir:

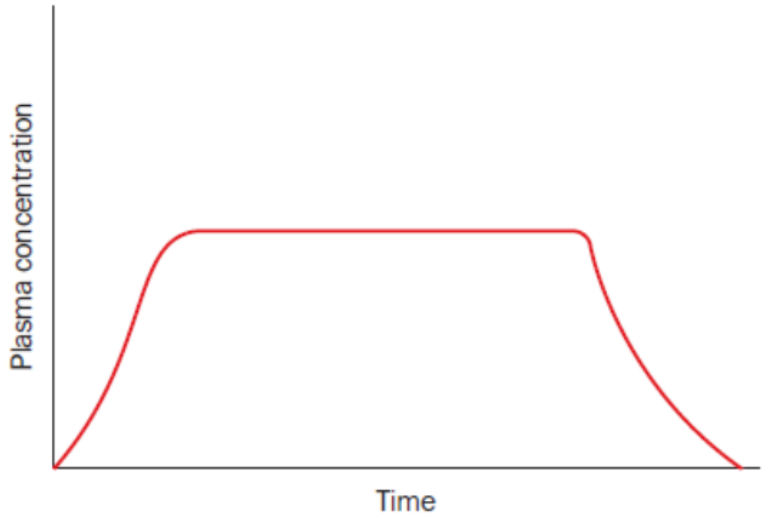
- Rezervuar sistemleri genellikle sıfır- derece bir kinetik (zamanın bir fonksiyonu olarak doğrusal serbest bırakma) takip eder.
- Matris sistemleri genellikle zamanın karekökünün bir fonksiyonu olarak doğrusal bir salınımı takip eder.



Şekil 2.4 Hızlı salımli bir dozaj formu ile karşılaştırıldığında, sürekli salimli oral dozaj formunun zaman profiline karşı idealize plazma konsantrasyonu (Perrie & Rades, 2012)

(ii) Kontrollü Salım

Kontrollü salım sistemleri aynı zamanda sürekli salım sağlayan bir profile sahiptir, ancak sürekli salımlı formların tersine, kontrollü salım sistemleri, uygulama sahasının biyolojik ortamından bağımsız olarak, öngörülebilir şekilde sabit plazma konsantrasyonlarına yol açacak şekilde tasarlanmıştır. Bu, sürekli salınan bir sistemde olduğu gibi, sadece ilacın dozaj formundan salınmasını değil, vücuttaki ilaç konsantrasyonunu kontrol ettikleri anlamına gelir. Sürekli ve kontrollü salimli dozaj formları arasındaki diğer bir fark, temel olarak, oral-dozaj biçimleri ile sınırlandırılırken, kontrollü salım sistemleri, transdermal, oral ve vajinal uygulama dahil olmak üzere çeşitli uygulama yollarında kullanılmaktadır. Bir dozaj formundan ilaçların kontrollü salınımı, sözde terapötik sistemlerin kullanılmasıyla sağlanabilir. Bunlar, ilacın belirli bir süre boyunca önceden belirlenmiş bir tarzda salındığı ilaç iletim sistemleridir. Salım kinteği genel olarka sıfır derecedendir (Zero- order kinetics). Sürekli salimli sistemlerin aksine, terapötik sistemdeki doz, terapötik sistemden salım oranından daha az öneme sahiptir. İdeal olarak, dozaj formundan salım oranı, ilacın emilmesi için hız belirleyici adım ve aslında plazma ile hedef bölgedeki ilaç konsantrasyonu için olmalıdır. Bununla birlikte, kontrollü salım sistemleri zorunlu olarak hedefe özgü değildir, bu da ilacın sadece hedef organlara teslim edilmemesi anlamına gelir. Bu, ilacın biyo-dağılımını kontrol etmek için ilaç taşıyıcısının ve ilaç hedefinin özelliklerinden yararlanmayı amaçlayan hedefe yönelik dağıtım sistemleri ile gerçekleştirilebilir. Şekil 2.5, kontrollü salimli bir dozaj formunun zaman profiline karşı idealize bir plazma konsantrasyonunu göstermektedir (Perrie & Rades, 2012).



Şekil 2.5 Kontrollü salım dozaj formunun zaman profiline karşı idealize plazma konsantrasyonları. (Perrie & Rades, 2012)

2.3.3 Kontrollü Salımlı Formülasyonlarda Polimerler

Polimerler, kovalent olarak bağlanmış monomer zincirleridir. İlaç endüstrisinde kullanılırlar ve ilaç için taşıyıcı olarak kullanılan oral ilaç dağıtım sistemleri ile ilişkili olarak kullanılırlar (Colombo, Bettini R., Santi, & Peppas , 2000). Polimerler, geleneksel ve kontrollü salım formülasyonlarında bir omurga olarak kullanılır (Kim, 2000).

Kontrollü salım formülasyonları için, polimerlerin, matrisin sertliğini uzun bir süre boyunca kontrol etmek ve muhafaza etmek için belirli özelliklere sahip olması gerekir. (Kim, 2000). Kontrollü salım ilaç iletiminde kullanılan çok sayıda polimer vardır; Çizelge 2.1'de verilmiştir (Maderuelo, Zarzuelo, & Lanao, 2011).

Çizelge 2.1 Kontrollü salım ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan polimerler(Nakhodchi, Raja, Patel, & Asare-Addo, 2012)

Hidrofilik Polimerler	Metilselüloz, Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC), Hidroksipropilselüloz (HPC), Hidroksietil selüloz (HEC), Etilhidroksietilselüloz (E-HEC), Sodyum-karboksimetilselüloz (Na-CMC)
Selülozik olmayanlar	Sodyum aljinat, Ksantan zamkı, Karragenan, Kitosan, Guar zamkı, Pektin, Polietilen oksit
Hidrofobik Polimerler	Etil selüloz, Hipromelloz asetat süksinat, selüloz asetat, selüloz asetat propiyonat

Hidroksipropil Metilselüloz-Hipromelöz (HPMC)

HPMC, selüloz eterin iyonik olmayan bir türevidir (Kamel , Ali, Jahangir, Shah, & El-Gendy, 2008). pH aralığı 3.0-11 üzerinde stabildir (Lee, Chan, & Heng, 2005). Hidroksipropil Metilselüloz (HPMC) yarı sentetik bir polimerdir (Colombo, Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral routes, 1993); (Ferrero-Rodriquez, Bruneau, Barra, Alfonso, & Doelker, 2000), (Siepmann & Peppas, 2000). İlaçların kontrollü salımına sağlam bir mekanizma sağladığı ve viskozite derecelerinin seçimi için hidrofilik matriks sistemlerinin formülasyonu için ilk tercih olarak kullanılır. İyonik olmayan yapısı asidik, bazik veya elektrolitik sistemlerde kullanıldığında etkileşim sorunlarını en aza indirir ve tekrarlanabilir salım profilleri sağlar. Aynı zamanda uygun maliyetlidir (Bettini & Peppas, 1995); (Conti, et al., 2007). HPMC içeren matrisler, sıvının pH'ından etkilenmez (Conti, et al., 2007). Nokhodchi, Rubenstein ve Ford, 1995, sürekli salım formülasyonları için kullanılan en iyi kalitelerin yüksek gerilme mukavemeti nedeniyle K4M ve K100M olduğunu buldu. Hidratlandığında (sulandırıldığında) polimer zincirleri matristen ayrılır (Kamel , Ali, Jahangir, Shah, & El-Gendy, 2008). HPMC matriks sistemleri, şişme kontrollü sistemler olarak sınıflandırılır ve medyanın nüfuz etme oranı ve matrisin aşınması ile kontrol edilir. (Tahara, Yamamoto, & Nishihata, 1995). Hidrofilik polimerlerde, şişme oranı, matris içinde farklı cephelerin varlığını belirler ve bu cephenin hareketi senkronize olduğunda,

ilaç salım hızı sabittir (Colombo, Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral routes, 1993).

Birçok çalışma, bir hidrofilik matriks tabletinden ilaç salma profilinin, HPMC tarafından oluşturulan jel tabakasının viskozitesinden etkilendiğini göstermiştir. (Colombo, Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral routes, 1993) (Alderman, 1984) (Lee P. , 1985).

İlaç salımını uzatmak için kullanılan diğer şişebilen polimerlere kıyasla, HPMC'nin hızlı hidrasyon, iyi sıkıştırma ve jelleşme özellikleri nedeniyle en yaygın olarak kullanıldığı söylenmektedir. Ek olarak, çok düşük toksisiteye sahiptir ve genellikle kullanım için yaygın olarak kullanılmaktadır (Alderman, 1984) (Colombo, Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral routes, 1993) (Lee P. , 1985) (Wan, Heng, & Wong). Dolayısıyla ilaç salım sistemlerinde bir taşıyıcı olarak kullanıldığında büyük önem taşıyan bir malzeme olmuştur.

Ayrıca hipromellozun viskozite dereceleri aşağıda Çizelge 2.2'de verilmiştir. Methocel, Dow Chemicals'ın ticari markası altında Hipromellozun ticari adıdır; Metolose, Shin-Etsu Chemical Co Ltd.'nin ticari markası altında Hypromellose'un ticari adıdır (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006).

Çizelge 2.2 Hipromelloz-HPMC tipleri için Nominal Viskozite Değerleri (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006)

Methocelve Metolose ürünler,	Nominal Viskozite Değerleri (mPa.s)
Methocel K3 Permium LV	3
Methocel K100 Premium LVEP	100
Methocel K4M Premium	4000
Methocel K15M	15000
Methocel K100M Premium	100000
Methocel E3 Premium LV	3
Methocel E5 Premium LV	5
Methocel E6 Premium LV	6
Methocel E15 Premium LV	50
Methocel E4M Premium	4000
Methocel E10M Premium CR	10000
Methocel F50 Premium	50
Methocel F4M Premium	4000
Metolose 60SH	50, 4000, 10000
Metolose 65SH	50, 400, 1500, 4000
Metolose 90SH	100, 400, 4000, 15000

2.4 İmplante edilebilir kontrollü ilaç salımı

İmplant; protez, terapötik, diagnostik veya deneysel amaçlar için vücuda sokulmuş veya aşılanmış bir obje veya materyaldir.

İmplantlar, uzun süre etkili konsantrasyonlar elde etmek için kullanılan dozaj formlarından biridir. Bu nedenle implantların temel materyallerinin biyouyumlu olması gerekmektedir. Biyobozunur ve biyobozunur olmayan polimerler genellikle bir baz malzeme olarak kullanılır. Biyobozunur olmayan polimerler, ilaç salımının tamamlanmasından sonra cerrahi olarak çıkarılmalı, ağrı ve hastalar üzerindeki bir yük ile sonuçlanmalıdır. Öte yandan, biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, ilaç salımı sırasında veya sonrasında vücuttan kendiliğinden kaybolduğunda, implantları, hastalar üzerindeki yükün azaltılmasında üstündür. Özellikle, poli-dl-laktik asit (PLA) ve poli (dL-laktik asit-ko-glikolik asit) kopolimer (PLGA), biyo-uyumlu ve biyo-bozunabilir polimerler olarak klinik olarak mevcuttur ve yaygın olarak ve geniş çapta incelenmiştir. PLGA ve PLA, sırasıyla 1 ve 3 ay boyunca uzun süreli ilaç salımı gösterir. Polianhidrid gibi diğer biyolojik olarak parçalanabilir polimer, yaklaşık 1 yıl daha uzun bir ilaç salımını gösterir. Göz içine, kalbe, kemiğe ve korneaya ilaç iletim sistemleri gibi çeşitli implant tipleri mevcuttur (Ruchita & Rajendra, 2004).

Buna ek olarak, gözenekli kalsiyum hidroksiapatit seramik blokları, uzun süreli antibiyotik salınımı için dağıtım sistemleri olarak değerlendirildi. İn vitro çalışmalarla hidroksiapatit bloklara yerleştirilerek serbest bırakma oranını değerlendirmek için çeşitli tipte antibiyotikler kullanılabilir. Enfeksiyon bölgesinde yüksek bir antibiyotik konsantrasyonu, kronik hematojen veya implantla ilişkili osteomyelitin tedavisinde yararlıdır. Enfekte kemik, belirsiz bir kan dolaşımına sahip olduğundan, ilaçların parenteral uygulaması etkili lokal konsantrasyonlar elde etmeyebilir. Gözenekli hidroksiapatit (CHA) seramik mükemmel biyouyumluluğa sahiptir, mekanik güce dayanabilir ve iyi tümörlerin çıkarılması sonrası kemik hasarlarını etkili bir şekilde doldurur (Shinto, Uchida, Korkusuz, Araki, & Ono, 1992).

Diğer uygulama yöntemlerine göre avantajları

1) İmplant dozaj formları, ilaçları ağızdan almakta güçlük çeken hastalar için yararlıdır ve sürekli beslenmeyle sık sık dozaj verilmesini önler.

2) Bir ilaç çözeltisinin enjeksiyonu gibi basit bir uygulama bazen geçici ama aşırı ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak toksik yan etkilere neden olur, ancak implant durumunda bu yan etki minimize edilebilir.

3) Damardan infüzyon, hastaları tedavi sırasında yatağa sabitleştirir, bu da günlük yaşamdaki normal aktivitelerin yokluğuna neden olurken, implantlarla tedavi, günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanmasından hastaları rahatlatabilir.

4) Zamana bağlı ilaçlar durumunda, ilaç konsantrasyonunun uzun süre etkili alt sınırın üzerinde tutulması için terapötik olarak temel olduğu için, aşırı ilaç konsantrasyonuna ihtiyaç yoktur. İmplantlar, zamana bağlı bu tip ilaçlarda uzun süre etkili konsantrasyonlar elde etmek için kullanılan dozaj formlarından birisidir (Takahashi, Onishi, & Machida, 2004).

2.4.1 İmplante edilebilir kontrollü ilaç sistemlerinin sınıflandırılması

İmplantların kontrollü ilaç sistemleri 4 ana sınıftan oluşmaktadır;

a.Hız programlı ilaç salım sistemleri

- Polimer membrane permeasyon – kontrollü ilaç salım sistemler
- Polimer matrix difüzyon – kontrollü ilaç salım sistemleri
- Polimer (membrane/matriks) hibrit tipi ilaç salım sistemleri
- Mikro rezevuar bölümlü kontrollü ilaç salım sistemleri

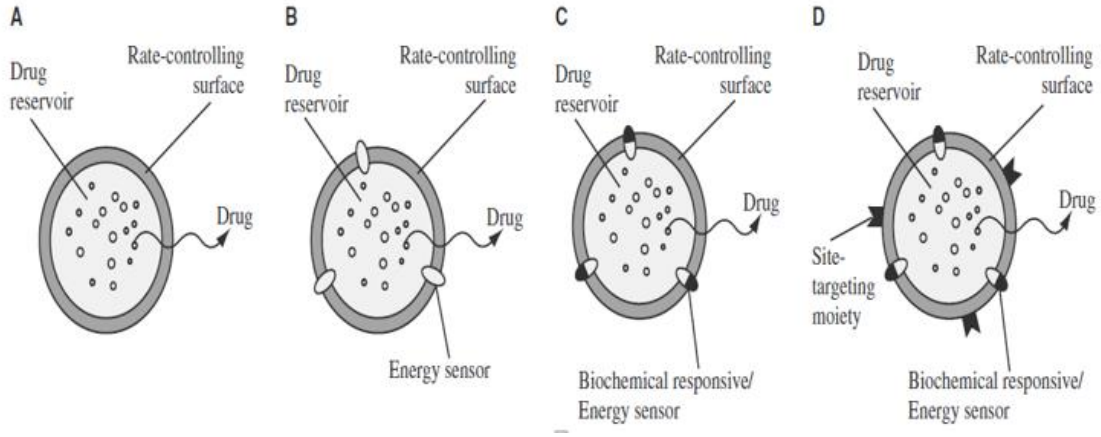
b.Aktivasyon – Modüler ilaç salım sistemleri

- Ozmotik basınçla aktive edilmiş ilaç salım sistemleri
- Buhar Basıncıyla aktive edilmiş ilaç salım sistemleri
- Manyetik olarak aktive edilmiş ilaç salım sistemleri

c.Geribildirim düzenlemeli ilaç salım sistemleri

- Biyo-erozyon ile düzenlenmiş ilaç salımı
- Biyo-duyarlı ilaç salımı
- Kendi kendini düzenleyen ilaç salımı

- Saha Hedefleme İlaç Salım Sistemleri (Ghadge, Chavare, Kulkarni, & Kamble, 2014) (Chien & Lin, 2007)



Şekil 2.6 Kontrollü ilaç salım sistemlerinin dört ana sınıfılandırması A. Hız Programlı İlaç Salım Sistemi; B. Aktivasyon Modüler İlaç Salım Sistemi; C. Geribildirim düzenlemeli ilaç salım sistemi; D. Site hedeflemeli ilaç salım sistemi (Chien & Lin, 2007)

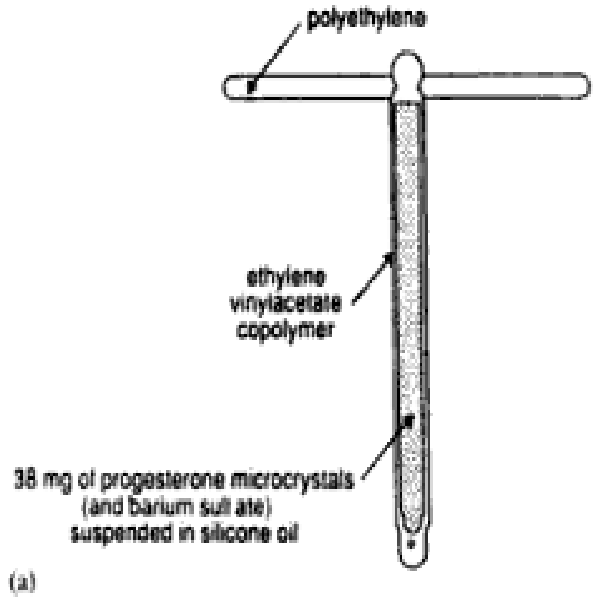
2.4.1.1 Hız programlı ilaç salım sistemleri

Polimer membran permeasyon – kontrollü ilaç salım cihazları

Bu implante edilebilir ilaç salım cihazında, ilaç haznesi bir oran kontrol edici polimerik zar ile kapsüllenir. İmplante edilebilir ilaç salım cihazlarının farklı şekiller ve boyutları üretilebilir. Bu tip implante edilebilir ilaç verme cihazının bir örneği Norplant® subdermal implanttır. Bu implantın örneği aşağıda şekil 2.5'te verilmiştir. Diğer bir örnek ise şekil 2.6.da verilen Progestasert IUD'dir (Ghadge, Chavare, Kulkarni, & Kamble, 2014).



Şekil 2.7 Norplant Sub-dermal Implantı (Ruchita & Rajendra, 2004)



Şekil 2.8 Progestasert IUD (Ruchita & Rajendra, 2004)

Progestasert IUD'de; ilaç haznesi silikon medikal sıvıda progesteron ve baryum sülfat süspansiyonudur ve etilen-vinil asetat ko-polimerin gözeneksiz bir membranı tarafından duvarlanan bir T-şekilli cihazın dikey kolunda kapsüllenir. 1 yıl boyunca kontrasepsiyon elde etmek için günde en az 65 µg / gün'lük bir dozaj oranında doğal progesteronu uterus kavitesinde sürekli olarak sağlamak üzere tasarlanmıştır.

Bu implantlarda moleküllerin ilaç salınımı aşağıdaki şekilde kontrol edilir ;

-İlaç molekülünün bölme katsayısı

-İlaç molekülünün difüzivitesi

-Hız kontrol membranının kalınlığı (Ghadge, Chavare, Kulkarni, & Kamble, 2014)

Polimer (membran/matriks) hibrit tipi ilaç salım cihazları

Bu implante edilebilir kontrollü salım sağlayan ilaç salım cihazlarında, ilaç haznesi, katı parçacıkların Lipofilik veya hidrofilik veya gözenekli polimer matrisi boyunca homojen dağılımı ile oluşturulur. İlacın katı partikülünün polimer matrisindeki dispersiyonu, ilaç katının oda sıcaklığında viskoz bir sıvı polimer ile karıştırılması, ardından polimer zincirlerinin çapraz bağlanması veya ilacın katı yüksek bir sıcaklıkta erimiş bir polimer ile karıştırılmasıyla gerçekleştirilebilir. Elde edilen ilaç polimer dispersiyonu daha sonra çeşitli şekil ve boyutlarda bir ilaç verme cihazı oluşturmak için kalıplanır veya ekstrüde edilir. Bu tip implante edilebilir ilaç dağıtım cihazının bir örneği Compudose implanttır (Chien & Lin, 2007).

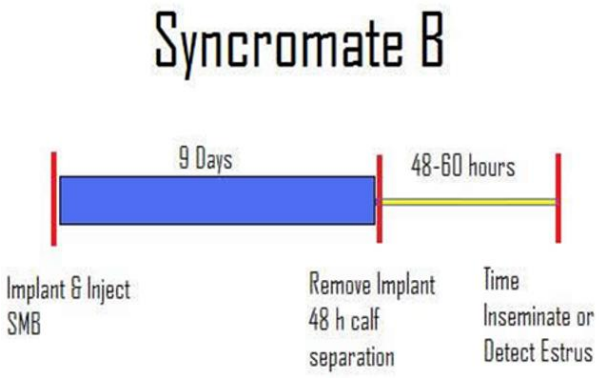


Şekil 2.9 Compudose implantı (Ghadge, Chavare, Kulkarni, & Kamble, 2014)

Mikro-rezervuar bölme kontrollü ilaç salım cihazları

Bu implante edilebilir kontrollü ilaç verme cihazlarında, suyla karışabilen polimerlerin sulu bir solüsyonunda ilaç kristallerinin bir süspansiyonu olan ilaç rezervuarı, bir polimer matrisinde milyonlarca ayrı, sızıntı yapamayan, mikroskopik ilaç haznesinin homojen bir dağılımını oluşturur. İlacın fizikokimyasal özelliklerine ve ilaç salımının istenen özelliklerine bağlı olarak, cihaz ayrıca mekanizmayı ve ilaç salım oranını modifiye etmek için bir biyo-uyumlu polimer katmanı ile kaplanabilir.

Bu tip implante edilebilir ilaç dağıtım cihazının bir örneği Synchro-Mate implanttır. Etkin madde olarak Norgestomet içerir (Ghadge, Chavare, Kulkarni, & Kamble, 2014).



Şekil 2.10 Syncromate B (Riviere & Papich, 2009)

Syncro-Mate B (SMB), sığırlarda östrus senkronizasyonu için bir progesteron-östrojen kombinasyon ürünüdür. Ancak, ABD'de KOB mevcut değildir, ancak diğer ülkelerde hala mevcut olabilir. SMB tabanlı bir senkronizasyon programının amacı, suni tohumlama veya doğal hizmet (boğalar) kullanarak, kısa bir süre içinde, belirli bir grup düve veya ineklerdeki dişilerin yüksek bir yüzdesini üretmektir, SMB tedavisi; progestin norgestomet (6 mg) ve enjekte edilebilir norgestomet (3 mg) ve estradiol valerat (5 mg) solüsyonunu içeren kulak implantından oluşur. Başlangıçtaki norgestomet / progestojen implantı, östro döngülerinin devam etmesi için gerekli olan LH ve FSH salınımı üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. Norgestomet LH sekresyonunu inhibe eder ve böylece corpus luteum fonksiyonunu inhibe eder. Estradiol valerat, PGF2α salımını uyararak korpus luteumun bozulmasına neden olur. Hayvanlara 9 gün boyunca bir kulak implantı verilir ve implantasyon sırasında norgestomet ve estradiol valerat intramusküler olarak enjekte edilir. Sığır ve keçilerde bir SMB programı da kullanılabilir (Riviere & Papich, 2009).

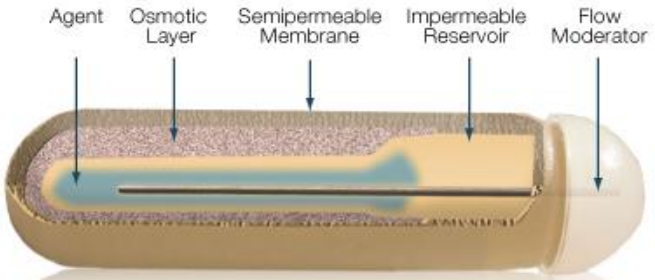
Membran matriks hibrit tipi ilaç dağıtım cihazları

Bu tip implante edilebilir kontrollü ilaç salım cihazları, polimer membran permeasyon kontrollü ilaç verme sistemi ve polimer matriks difüzyon kontrollü ilaç dağıtım sisteminin hibritidir. Bu tür ilaç verme sisteminin rezervuar bölmesinden doz atma riskini en aza indirirken, membran nüfuz etme-ilaç verme sistemi tarafından tutulan sürekli ilaç salma kinetiğinin avantajlarını elde etmeyi amaçlamaktadır. İmplante edilebilir ilaç dağıtım cihazının bir örneği Norplant II® subdermal implanttır (Ruchita & Rajendra, 2004).

2.4.1.2 Aktivasyon işlemi ile kontrollü ilaç dağıtımı

Ozmotik basınç ile aktive edilmiş ilaç dağıtım cihazları

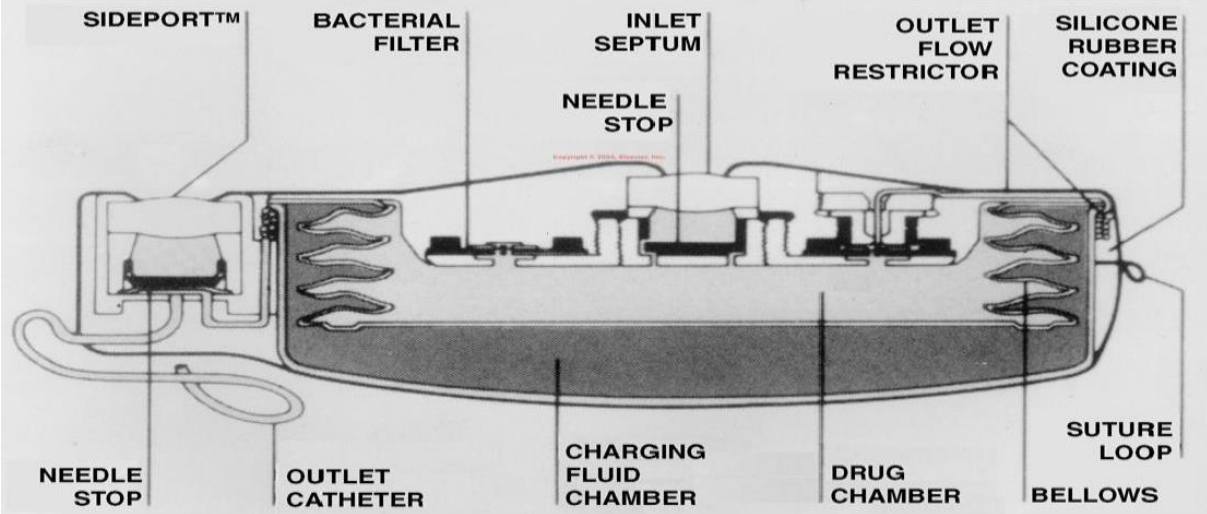
Bu implante edilebilir kontrollü salım sağlayan ilaç verme cihazında, ilaçların verilmesini aktive etmek ve kontrollü su geçirgenliği olan yarı-geçirgen kılıf içinde yarı-katı bir formulasyon veya çözelti içeren bir ilaç rezervuarından ilaç salımını module etmek için enerji kaynağı olarak ozmotik basınç kullanılır (Ruchita & Rajendra, 2004).



Şekil 2.11 Alzet osmotik pompası : β –Adrenajik ilaç salımını sağlamak için implante edilebilir mini-osmotik pompa (Ruchita & Rajendra, 2004)

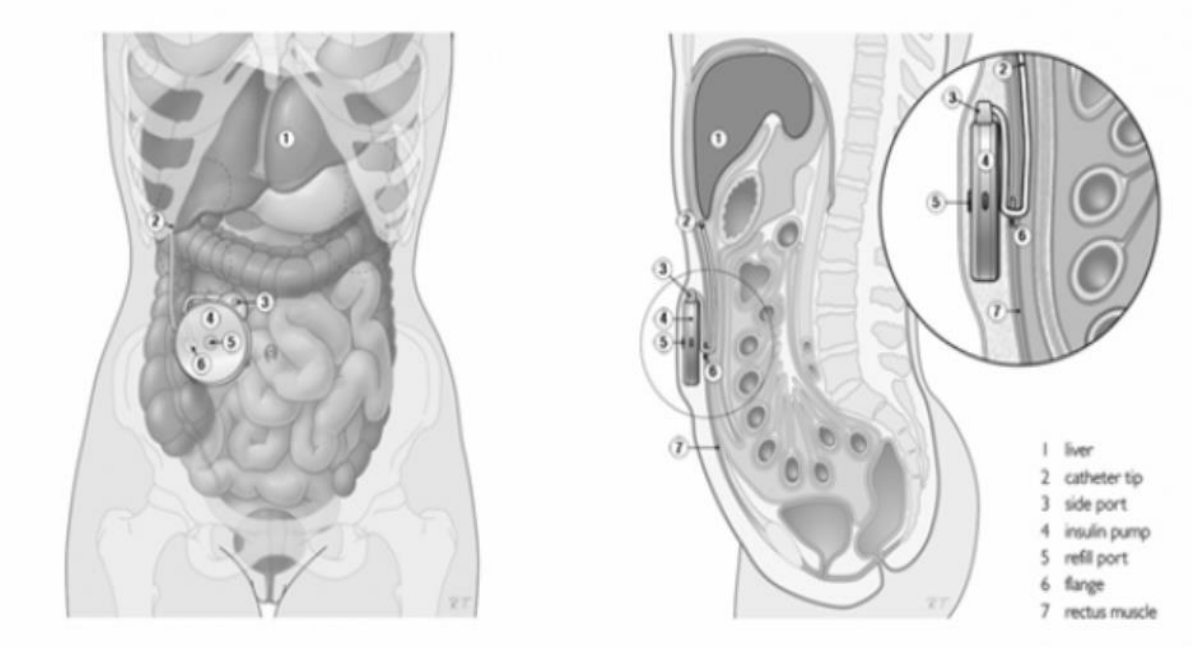
Buhar Basıncı ile aktive edilmi ilaç iletim cihazları

Bu implante edilebilir kontrollü salım ilaç dağıtım cihazında, ilaçların kontrollü olarak verilmesini sağlamak için güç kaynağı olarak buhar basıncı kullanılır. Bir çözelti formülasyonu olan ilaç haznesi, bir infusat haznesinin içinde bulunur. Serbestçe hareket edebilen bir körükle, infüsat haznesi, florokarbon gibi buharlaşabilir sıvıyı içeren buhar basıncı haznesinden fiziksel olarak ayrılır. Florokarbon vücut sıcaklığında buharlaşır ve körüğü yukarı doğru hareket ettirmek için iten ve ilacı çözeltinin ilacı vermek üzere infüsat haznesine zorlayan bir buhar basıncı yaratır.



Şekil 2.12 Infusate implantı (Ruchita & Rajendra, 2004)

Bu tip bir infüzyon pompası ile verilebilecek tipik bir ilaç örneği, terminal kanserin yoğun ağrısından şikayet eden hasta için morfin, diyabet tedavisi için antikoagülasyon tedavisi ve insülin için heparindir.



Şekil 2.13 Tüm önemli bileşenleri gösteren implante edilebilir bir peristaltik pompanın (Infusate) kesit görünüşü. 1. Karaciğer; 2. Katater ucu; 3. Yan port; 4. İnsulin pompası; 5. Tekrar dolum portu; 6. Flanş; 7. Rektus kası (Ghadge, Chavare, Kulkarni, & Kamble, 2014)

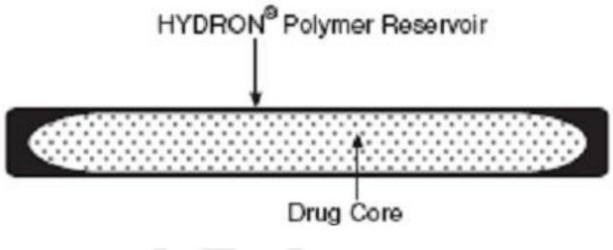
Manyetik olarak aktive edilmiş ilaç iletim sistemleri

Bu implante edilebilir kontrollü salım ilaç dağıtım cihazında elektromanyetik enerji, ilaç dağıtım oranını kontrol etmek için güç kaynağı olarak kullanılır. Bir manyetik dalga tetikleme mekanizması, ilaç verme cihazına dahil edilir ve ilaç, uygulanan elektromanyetik enerjinin büyüklüğüne ve süresine bağlı olarak değişen oranlarda salınması için tetiklenebilir. Bu subdermal olarak implante edilebilir, manyetik olarak modüle edilmiş yarım küre şeklindeki ilaç verme cihazı, bir ilacın bir polimerin homojen bir dağılımını içeren, ilaçlanmış bir polimer matrisinin merkezinde küçük bir çörek şeklinde mıknatısın konumlandırılmasıyla imal edilmiştir. Yarım küre şeklindeki topağın dış yüzeyi, ilaç salınımı yapmasına izin veren ve düz yüzeyin merkezinde yer alan boşluk haricinde tüm yüzeyleri etilen vinil asetat kopolimer veya silikon elastomerler gibi saf bir polimer ile kaplanır, her iki tarafta da, ilaç moleküllerine izin vermek için kaplanmamış, düz yüzeyin merkezinde bir boşluk beklenir. boşluğun içinden sevk edilir.

Tetikleyici olmayan koşullar altında, bu implante edilebilir hemisferik manyetik pelet, tek başına difüzyon ile kontrollü bir bazal hızda ilaç salgılar. Harici bir manyetik alan uygulayarak ilaçlar, çok daha yüksek bir hızda peletten salınmak için elektromanyetik enerji ile aktive edilir (Ghadge, Chavare, Kulkarni, & Kamble, 2014).

Hidrasyon ile aktive edilmiş ilaç iletim sistemleri

Bu tip implante edilebilir kontrollü salım sağlayan ilaç verme aracı, ilaç iletim cihazının implantasyon bölgesinde doku sıvısı ile hidrasyonu ile aktivasyonu üzerine ilaç moleküllerinin salınımını gerçekleştirir. Bu ilaç iletim cihazının elde edilmesi için, genellikle hidrasyon üzerine şişen bir hidrofilik polimerden imal edilir. İlaç molekülleri polimer matriksi içinden difüze edilerek serbest bırakılır. Hidrasyonla aktive edilen implante edilebilir ilaç verme cihazı, buzağılarda östrus (kızgınlık dönemi) senkronizasyonu için norgestomet etkin maddesinin salınımını yapan Hidron implantının geliştirilmesi ile örneklenmiştir (Ruchita & Rajendra, 2004). Hydron Implant teknolojisi, 1 inç uzunluğunda ve 1/8 inç çaplı olarak ölçülen küçük tüplere dökülen hidrojel polimerlerin özel harmanlarına dayanmaktadır (Ghadge, Chavare, Kulkarni, & Kamble, 2014).



Şekil 2.14 Hydron ilaç iletim sistemi (VANTAS - histrelin acetate implant , 2010)

Hidroliz ile aktive edilmiş ilaç iletim sistemleri

Bu tip implante edilebilir kontrollü salım sağlayan ilaç iletim cihazının ilaç salınımı yapması, polimer bazının implantasyon bölgesinde doku sıvısı ile hidrolize olmasıyla aktive edilir. Bunu başarmak için, ilaç iletim cihazı, bir katı madde dozunun mikronize biçimde, biyo-aşındırılabilir veya biyo-bozunabilir polimerden yapılan bir polimer matrisi vasıtasıyla homojen olarak bastırılmasıyla üretilir, ve daha sonra bir pelet veya boncuk şeklinde bir implant olacak şekilde kalıplanır. Gömülü ilaç partiküllerinin kontrollü salınımı, polimer erozyonunun, polimer matrisi boyunca hidroliz ve difüzyon yoluyla birleştirilmesiyle mümkün kılınmıştır. İlaç salım hızı, biyo-bozunma, polimer bileşimi ve molekül ağırlığı, ilaç yüklemesi ve ilaç-polimer etkileşimi oranı ile belirlenir. Bu tip ilaç verme sisteminden ilaç salım hızı sabit değildir ve polimer matrisinin erozyon sürecine büyük ölçüde bağımlıdır (Ruchita & Rajendra, 2004).

2.4.1.3 Geribildirim (geri besleme) düzenlemeli ilaç salım sistemleri

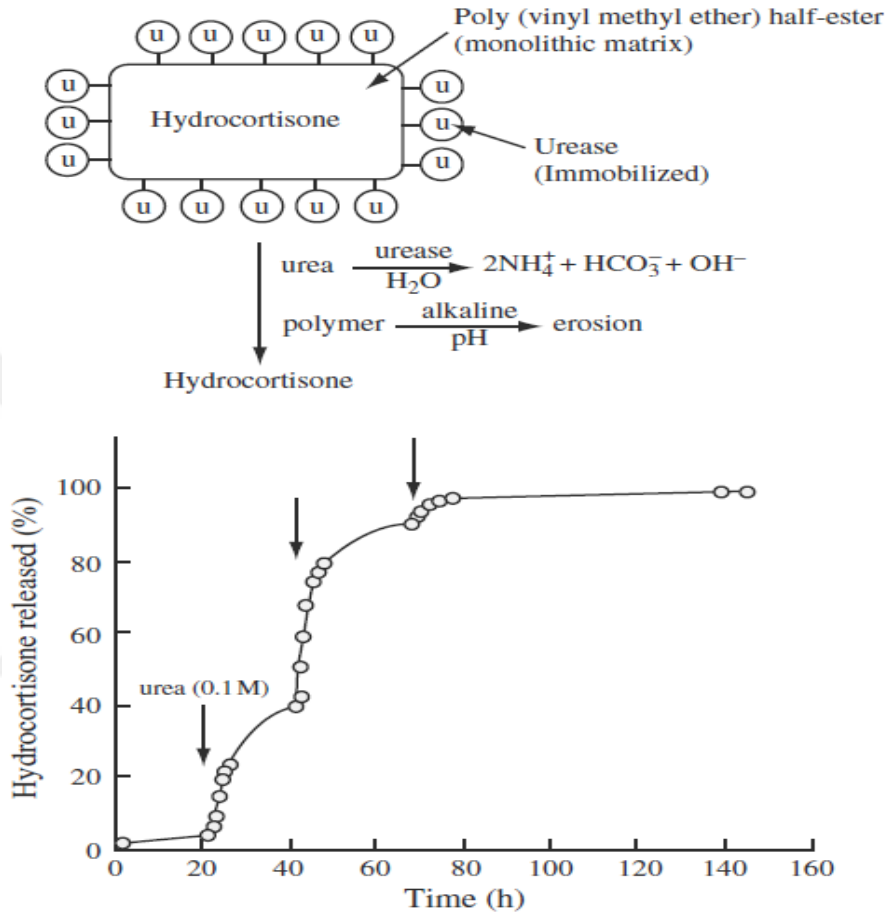
Bu kontrollü ilaç verme sistemleri grubunda, ilaç moleküllerinin salınması, bazı geri bildirim mekanizmaları yoluyla vücutta bir biyokimyasal madde gibi bir tetikleyici madde tarafından aktive edilir. İlaç salım hızı, kontrollü ilaç dağıtım sistemlerine yerleştirilmiş bir sensör tarafından saptanan bir tetikleyici maddenin konsantrasyonu ile düzenlenir (Chien & Lin, 2007).

Biyo-erozyon ile düzenlenmiş ilaç salınımı

Geri besleme düzenlemeli ilaç verme konsepti, Heller ve Trescony tarafından biyo-erozyon ile düzenlenmiş kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesinde uygulanmıştır.

Bu kontrollü ilaç verme sistemleri, bir immobilize üreaz tabakası ile kaplanmış olan poli(vinil-metil-eter) yarım-esterinden imal edilmiş bir ilaç-dağılmış biyo-aşınabilir

matrisinden oluşur (Bkz. Şekil 2.15). Nötre yakın pH'lı bir çözeltide, polimer sadece çok yavaş aşınır. Üre varlığında, ilaç dağıtım sisteminin yüzeyindeki üre, amonyağı oluşturmak için üre metabolize eder. Bu, pH'ın artmasına ve polimer moleküllerinin hızlı bir şekilde parçalanmasının aktive edilmesine aynı zamanda ilaç moleküllerinin salınımına neden olur (Heller & Trescony, 1979).



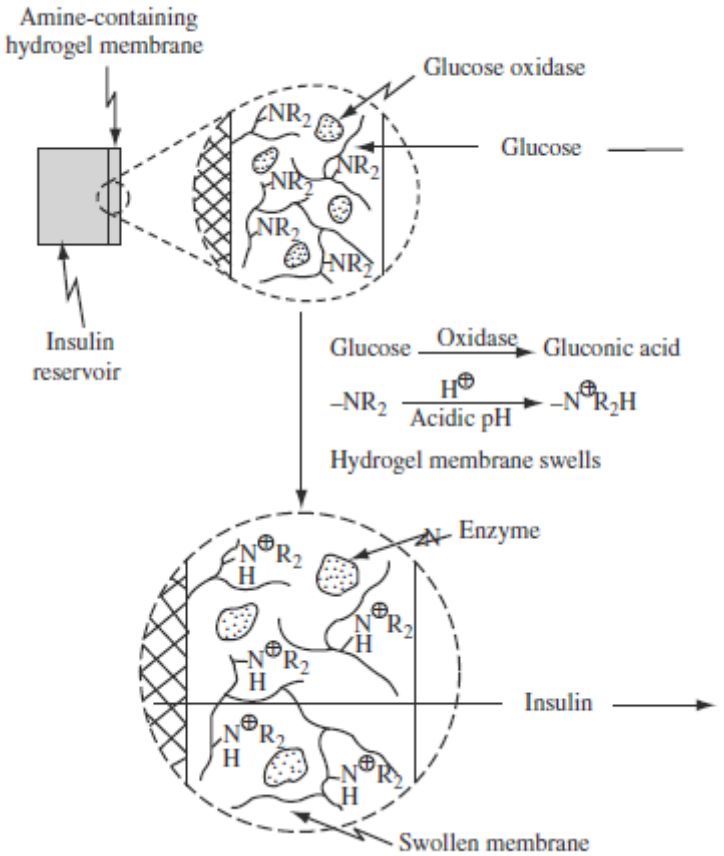
Şekil 2.15 Biyolojik olarak düzenlenmiş bir hidrokortizon uygulama sisteminin, yüzey-immobilize edilmiş üreler ile ilaca dağılmış monolitik biyo-aşınabilir polimer matrisini gösteren geri beslemeli bir ilaç verme sistemi kesit görüntüsü (Heller & Trescony, 1979)

Biyo-duyarlı (bio-responsive) ilaç salınımı

Bu kontrollü ilaç verme sistemlerinde, ilaç rezervuarı, ilaç moleküllerine geçirgenliği kontrollü ilaç verme sisteminin bulunduğu dokudaki bir biyokimyasal ajanın konsantrasyonu ile kontrol edilen bir biyo-duyarlı polimerik zarla çevrelenmiş bir cihazda bulunur. Bu biyo-duyarlı kontrollü ilaç verme sistemlerinin tipik bir örneği, insülin rezervuarının, asılı NR2 grupları içeren bir hidrojel membran içinde

kapsüllendiği bir glukoz-tetiklemeli insülin verme sisteminin geliştirilmesidir. (Bkz Şekil 2.16)

Alkali bir çözeltide, NR2 grupları nötr durumda bulunur ve zar şişirilmez ve dolayısıyla insülin için geçirgen değildir. Glikoz zar içerisine nüfuz ettikçe, glikozik asit oluşturmak üzere zarda tutulan glukoz oksidaz tarafından enzimatik olarak oksitlenir. Bu süreç NR2 gruplarının protonasyonunu NR2H oluşturmak için tetikler ve hidrojel membran şişirilir ve böylece insülin moleküllerine geçirgen olur. (Bkz. Şekil 2.13) Teslim edilen insülin miktarı, kontrollü ilaç verme sistemlerine giren glikoz konsantrasyonuna biyo-duyarlıdır (Chien & Lin, 2007).

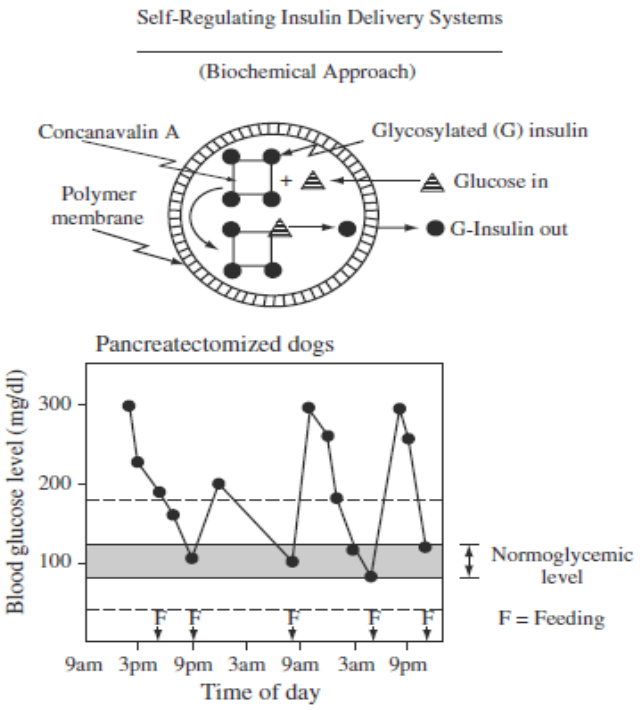


Şekil 2.16 Biyo-duyarlı insülin verme sisteminin kesitsel görünümü, amin içeren hidrofilik polimerden yapılmış glikoz oksidazla tutturulmuş hidrojel membranı gösteren geri beslemeli bir ilaç verme sistemi. Glikozun akışına yanıt olarak insülin salım mekanizması da gösterilmiştir (Chien & Lin, 2007).

Kendi kendini düzenleyen ilaç salım sistemleri

Bu tip geri beslemeli düzenlenmiş kontrollü ilaç verme sistemleri, ilacın salınmasını aktive etmek ve düzenlemek için tersine çevrilebilir ve rekabetçi bir bağlama mekanizmasına bağlıdır. Bu kontrollü ilaç verme sistemlerinde, ilaç deposu yarı geçirgen bir polimerik zar içinde kapsüllenmiş bir ilaç kompleksidir. Kontrollü ilaç verme sistemlerinden ilacın salınması, kontrollü ilaç dağıtım sisteminin bulunduğu dokudan bir biyokimyasal ajanın zar geçirgenliği ile aktive edilir. Bu kontrollü ilaç verme sistemleri için, insülinin bir şeker (örneğin, maltoz) ile bağlandığı, biyolojik olarak aktif bir insülin türevi ilk olarak hazırlandı ve daha sonra bir insülin-şeker-lektin kompleksi oluşturmak için lektin ile konjuge edildi.

Kompleks daha sonra kontrollü ilaç verme sistemi üretmek için yarı geçirgen bir zar içinde kapsüllenir. Kan glukozu kontrollü ilaç verme sistemlerine yayıldığı için, lektin moleküllerinde bağlanma bölgeleri ile rekabetçi bir şekilde bağlanır ve bağlanma bölgelerinden insülin-şeker türevlerinin salınmasını aktive eder. Serbest bırakılan insülin-şeker türevleri, kontrollü ilaç verme sistemlerinden dışarı yayılır ve salınan insülin-şeker türevlerinin miktarı, glikoz konsantrasyonuna bağlıdır. Böylece, kendi kendini düzenleyen bir ilaç dağıtımı elde edilir. Bununla birlikte, potansiyel bir problem çözülmeye devam etmiştir: yani, insülin salınımı glikoz seviyesindeki değişikliklere yanıt olarak doğrusal değildir (Baker, 1987). Kendi kendini düzenleyen insülin verme sisteminin daha da geliştirilmesi, bir polimer membranın içinde kapsüllenmiş glikozile insülin-konkanavalin A kompleksini yararlı hale getirmiştir. (Jeong, Kim, Eenink, & Feijen, 1984). Glikozun sisteme girmesiyle, sistemden kontrollü bir salım sağlamak için glikozile insülinin serbest kalmasını aktive eder. (Bkz. Şekil 2.17). Serbest bırakılan insülin miktarı, böylece insülin verme sistemine nüfuz eden glukoz konsantrasyonu ile kendi kendini düzenler (Chien & Lin, 2007).



Şekil 2. 17 Kendi kendini düzenleyen insülin taşıyıcı sistemin çeşitli bileşenleri, geri beslemeli bir ilaç verme sistemi ve pankreatektomili köpeklerde kan glikoz seviyesinin kontrolü. (Jeong, Kim, Eenink, & Feijen, Selfregulating insulin delivevry systems-Synthesis and characterization of glycosylated insulin, 1984)

2.4.1.4 Saha hedefleme ilaç salınım sistemi

Bir ilacın, ilaca ihtiyaç duyan bir hedef dokuya verilmesi, difüzyon ve bölümlemenin birden çok aşamasından oluşan karmaşık bir süreç olarak bilinir. Yukarıda belirtilen kontrollü ilaç dağıtım sistemleri genellikle bu karmaşık sürecin sadece ilk adımını ele alır. Esasen, bu kontrollü ilaç verme sistemleri, iletim sistemlerinden ilaç salım oranını kontrol etmek için tasarlanmıştır, ancak ilaç moleküllerinin, iletim sisteminden hedef dokuya taşınması yolu, büyük ölçüde kontrolsüz kalır (Chien & Lin, 2007).

İdeal olarak, ilaç taşımacılığının yolu da kontrol altında olmalıdır. Daha sonra, optimal tedavinin nihai hedefi maksimum güvenlik ile elde edilebilir. Bu, saha hedefleme özgüllüğü ile kontrollü bir ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi ile makul bir şekilde gerçekleştirilebilir.

İdeal bir saha hedeflemeli kontrollü ilaç dağıtım sistemleri Ringsdorf tarafından önerilmiştir (Ringsdorf & Kostelnik, 1978).

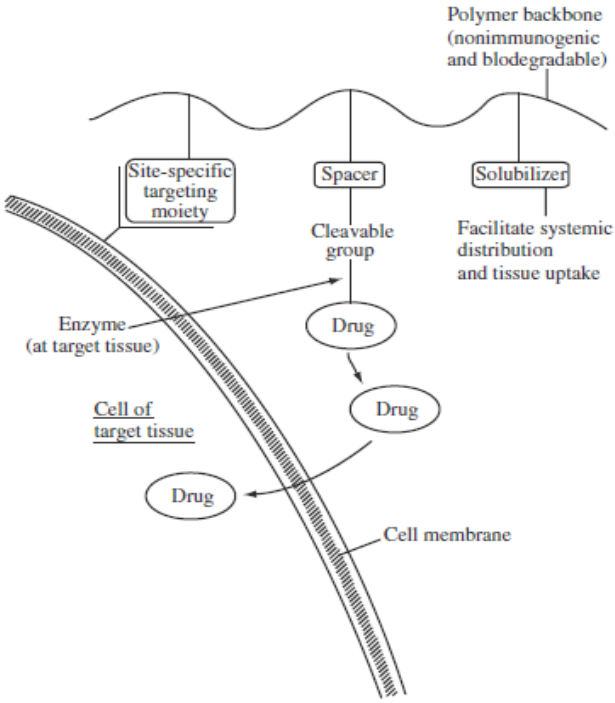
Şekil 2.18'de gösterilen bir model, immünojenik olmayan ve biyolojik olarak parçalanabilen bir polimerden yapılır ve üç tür eki içeren omurga olarak işlev görür:

1) İlaç verme sistemini bir hedef dokunun (veya hücrenin) çevresine yönlendirebilen, yere özgü bir hedefleme parçası;

2) İlaç salınım sisteminin bir hedef doku ile taşınmasına ve tercihen bir dokuyla taşınmasına imkan veren bir çözücü;

3) Bir aralayıcı vasıtasıyla omurgaya kovalent olarak bağlanmış olan bir ilaç kısmı, ve sadece hedef dokudaki belirli bir enzim (ler) tarafından bölünebilen bir bağlantı içerir.

Ne yazık ki, bu ideal saha hedefli kontrollü ilaç salım sistemi sadece kavramsal aşamadadır. İnşaatı büyük oranda çözülmemiş durumda ve biyomedikal ve farmasötik bilimlerinde hala zorlu bir görev olarak yerini korumaktadır (Ringsdorf & Kostelnik, 1978).



Şekil 2.18 İdeal bir saha hedefleme kontrollü salım ilaç dağıtımı (Ringsdorf & Kostelnik, 1978)

BÖLÜM 3

GRANÜLASYON

3.1 Granülasyon

Perry'nin Kimya Mühendisliği El Kitabı, granülasyon işlemini "küçük parçacıkların, orijinal parçacıkların hala tanımlanabileceği daha büyük, kalıcı kütleler halinde toplandığı herhangi bir işlem" olarak tanımlar. Bu tanım elbette, aglomeraların hızla parçalanmasının, mevcut yüzey alanını maksimuma çıkarmak ve aktif ilacın çözeltisine yardımcı olmak için önemli olduğu farmasötik bir granülasyon için özellikle uygundur. Farmasötik sektöründe kullanılan boyut büyütmenin granülasyon işleminin kökleri çok eski zamanlara dayanmaktadır. Tablete bal veya şeker yardımıyla el yuvarlaması işlemiyle tıbbi tozun uygulanması işlemi yüzyıllardır kullanılmaktadır.

Hindistan'da hala allopatik tıbbın yanı sıra uygulanmakta olan homeopatik ve ayurvedik dallarında botanik ve bitkisel özütlerin verilmesi hala bir uygulamadır. "Granüle edilmiş" terimi, taneli anlamına gelen Latince "granulatum" kelimesinden türetilmiştir. Granüle edilmiş malzeme, birincil parçacıkların doğrudan büyütülmesi veya kuru sıkıştırılmış malzemeden boyut küçültülmesi ile elde edilebilir.

Modern zamanlarda, granülasyon teknolojisi kömür, madencilik ve zirai kimyasallar gibi çok çeşitli endüstriler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu endüstriler tozu azaltmak, kullanım kolaylığı sağlamak ve malzemenin nihai faydasını arttırmak için aglomerasyon teknikleri kullanır.

Farmasötik granülasyonun geliştirilmesi, tablet baskının icadı tarafından W. Brockedon tarafından 1843'te gerçekleştirildi. Tablet makinesindeki müteakip gelişmeler, J. A. McFerran (1874), J. J. Young (1874) ve J. Dunton (1876) tarafından ABD'de

patentlendi. Granülasyon özelliklerine olan talepler, 1970'lerde yüksek hızlı tablet makinası ve otomatik kontrollere sahip kapsül doldurma makinelerinin tanıltılması arttı. Düşük dozlu ürünler için Karışım tekdüzeliği /içerik bütünlüğünün bakılması gibi ruhsat gerekliliklerindeki sürekli iyileştirmeler, uygun granül özelliklerini üretmek için bilgi ve teknolojiyi gerektirdi. Yüksek hızlı sıkıştırma ve kapsül doldurma makineleri, farmasötik dozaj formu üreten kalıplara veya doldurma istasyonlarına düzgün bir malzeme akışı gerektirir. Granülasyon, parçacık tasarımının bir örneğidir. Granülün istenen nitelikleri, formülasyon ve işlemin bir kombinasyonu ile kontrol edilir. Granülasyon yöntemleri iki ana türe ayrılabilir: birincil parçacıkları bağlamak için bir miktar sıvı kullanan ıslak yöntemler ve herhangi bir sıvı kullanmayan kuru yöntemler (Parikh, 2005).

Doğrudan sıkıştırma için uygun granül ürünü üretmek için sprey kurutucunun uygulanması artık mümkündür. 1990'larda yeni bir yaklaşım, kristalleşmenin yerini alacak tekdüze parçacıklar üretmek için süper kritik akışkan teknolojisini kullanmaktı. 100 yıl önce süper kritik akışkanlar keşfedilmiş olsa da ve ticari tesis 20 yıl önce Amerika Birleşik Devletleri'nde inşa edilmiş olsa da, şimdi sadece teknoloji aspirin, kafein, ibuprofen, asetaminofen vb. Üretmek gibi bir dizi farmasötik uygulama için kullanılır. Süperkritik akışkanların araştırıldığı ve geliştirildiği başlıca alanlardan biri, parçacık tasarımıdır. Parçacıkları, mikroküreleri, mikrokapsülleri, lipozomları veya diğer dağılmış malzemeleri üretmek için "süper kritik çözeltinin hızlı bir şekilde genişlemesi", "gaz antisolvent yeniden kristalleştirme" ve "süper kritik antisolvent" gibi farklı kavramlar vardır. Süperkritik akışkan ve ilaç çözeltisi temas ettiğinde, bir hacim genişlemesi, çözücü kapasitesinde bir azalmaya, çözünmüş doygunlukta artışa ve daha sonra ilişkili çekirdeklenme ve parçacık oluşumu ile süperdoymaya (supersaturation) neden olur. Bu platform teknolojisi kullanılarak, nanometrelerden on mikrometreye kadar partikül oluşumu, ürünlerde düşük kalıntı çözücü seviyeleri, ilaçların polimorfik formlarının hazırlanması vb. gibi birtakım avantajlar talep edilmektedir.

Islak ya da kuru yöntemlerle klasik granülasyon işlemi, proses endüstrilerinde kullanılmaktadır. Farmasötik granülasyon işlemi tablet ve bazen kapsül dozaj formları için kullanılır; bununla birlikte, bazı uygulamalarda, işlem, modifiye salınım endikasyonları için küresel granüller üretmek veya pediatrik hastalar tarafından kullanılmak üzere sprinkler olarak granüllerin hazırlanması için kullanılır. Japonya gibi

bazı ülkelerde, bir "poşet" içinde granüle edilmiş ürününün olması, ilaç ürününün büyük bir dozunun yutulması için uygun olmadığı durumlarda kabul edilebilir. (Parikh, 2005)

Bir farmasötik bileşiğin granüle edilmesinin nedenleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

1. Ürün içindeki ilaç dağılımının tekdüzeliğini arttırmak
2. Malzemeyi yoğunlaştırmak
3. Akış hızını ve hız tekdüzeliğini geliştirmek
4. Ölçüm veya hacimsel dağıtımı kolaylaştırmak için
5. Tozu/tozumayı azaltmak için
6. Ürünün görünümünü geliştirmek/iyileştirmek (Parikh, 2005).

Granülasyon, aralarında bağlar oluşturarak parçacıkları bir araya toplama işlemidir. Bağlar, sıkıştırma veya bir bağlayıcı madde kullanılarak oluşturulur. Örneğin toz şeker yerine toz şekerden tabletler yapılırsa, toz haline getirilmiş şekerin bir tablet halinde sıkıştırılması zor olabilir ve toz haline getirilmiş şekerin sıkıştırılması kolay olacaktır. Toz şekerin küçük parçacıklarının zayıf akış ve sıkıştırma özellikleri vardır. Bu küçük parçacıklar, değerli bir tablet yapmak için çok uzun bir süre boyunca çok yavaş sıkıştırılmalıdır. Pudra şekeri granül hale getirilmedikçe, verimli bir şekilde düzgün bir içerik veya tutarlı sertlik gibi iyi tablet özelliklerine sahip olan bir tablet yapılamaz. Granülasyon işlemi bir veya daha fazla tozu birleştirir ve tabletleme işleminin öngörülebilir olmasını sağlayacak ve gerekli tablet baskı hızı aralığında kaliteli tabletler üretecek bir granül oluşturur. Bir tablet formülasyonu birkaç bileşen içerir ve aktif bileşen bunların arasında en önemlisidir. Geri kalan bileşenler gereklidir, çünkü uygun bir tablet, tek başına aktif bileşenlerden oluşamaz (Tousey, 2002).

Tablet granülasyonları hazırlamak için üç yöntem vardır. Bunlar (a) ıslak (yaş) granülasyon, (b) kuru granülasyon ("slugging" olarak da adlandırılır) ve doğrudan sıkıştırmadır. Bu yöntemlerin her birinin avantajları ve dezavantajları vardır. Formülasyon bileşenlerinin öğütülmesi ve karıştırılmasının ilk iki aşaması aynıdır, ancak daha sonra işlemler farklıdır. İşlemin her bireysel işlemi bir birim işlem olarak bilinir (Bandelin, 1989).

Çizelge 3.1 Farklı birim operasyon yöntemlerinde adımlar (Bandelin, 1989)

Islak Granülasyon	**Kuru Granulasyon**	**Direkt Baskı**
Etkin maddenin ve yardımcı maddenin öğütülmesi	Etkin maddenin ve yardımcı maddenin öğütülmesi	Etkin maddenin ve yardımcı maddenin öğütülmesi
Öğütülen tozun karıştırılması	Öğütülen tozun karıştırılması	Öğütülen tozun karıştırılması
Bağlayıcı çözeltinin hazırlanması	(Sümüklü böcek denilen) Büyük, sert tabletlere sıkıştırma	Tablet Baskı
Islak kütle elde etmek için toz karışımla bağlayıcı çözeltinin karıştırılması	Bu tabletlerin öğütülmesi	
6 ila 12 mesh kullanarak ıslak kütlenin kaba taranması/elenmesi	Kaydırıcı ve dağıtıcı ile karıştırılması	
Nemli granüllerin kurutulması	Tablet Baskı	
Kuru granüllerin kaydırıcı ve dağıtıcı ile elenmesi		
Kaydırıcı ve dağıtıcı ile karıştırlması		
Tablet Baskı		

3.1.1 Granülasyon Teknikleri

3.1.1.1 Islak Granülasyon

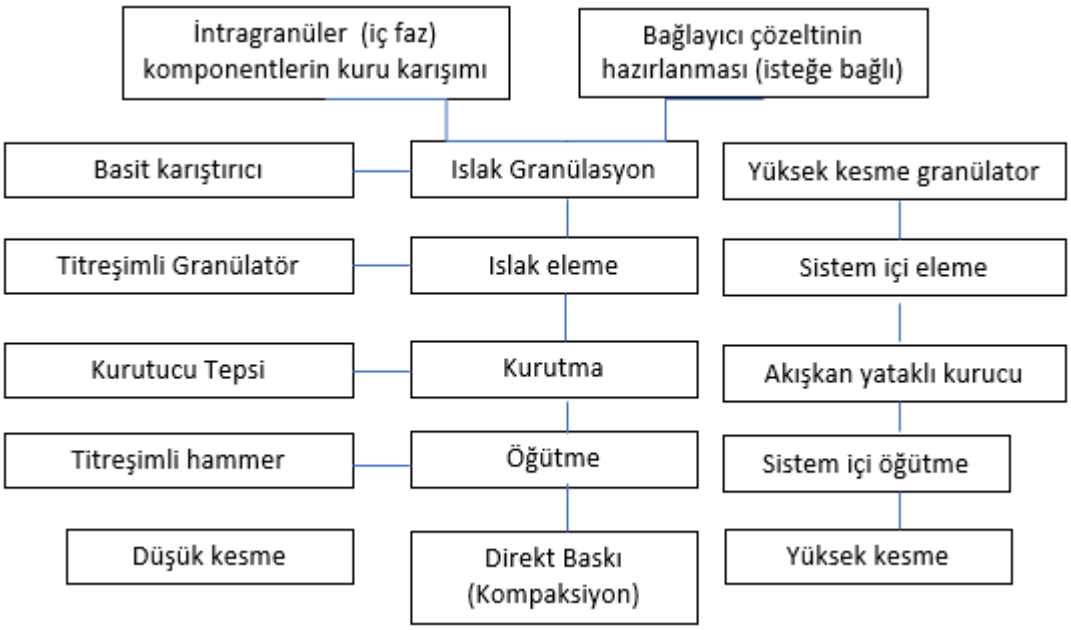
Çoğu farmasötik tablet ıslak granülasyon ile üretilir ve yine de tablet üretiminin en karmaşık aracıdır. Islak granülasyonun popülaritesi, tüm ilaçlara uygulanabilmesi ve birçok formülasyon için yüksek doz ve çok düşük dozda ilaçlar için tercih edilen bir yöntemdir.

Çoğu üretim formulasyoncuları ıslak granülasyon yöntemini evrensel olarak uygulanabilir bir tablet üretim yöntemi olarak görürler. Bir sıkıştırma karışımının gerekli tüm işlevselliği - iyi akış, iyi bir sıkıştırılabilirlik, ilacın homojen dağılımı ve kontrol edilebilir ilaç salımı - ilacın veya eksipiyanların içsel özelliklerine dayanmadan ıslak granülasyon kullanılarak oluşturulabilir. Ek olarak ıslak granülasyon kullanılarak, pH değiştiricileri gibi stabilize edici ajanların etkin madde ile yakın temas içine sokulmasıyla tablet stabilitesinin en üst düzeye çıkarılması mümkündür.

Yüksek dozlu ilaçlar için, zayıf akış ve aktif maddenin sıkıştırılması, ıslak granülasyonun, tabletlerin üretilmesi için tek makul araç olabileceği anlamına gelir ve düşük dozlu ilaçlar için granülasyon işlemi, ilacı granüllere "kilitleme" yeteneğine sahiptir ve böylece, ayrışma (segregasyon) potensiyelini ve zayıf içerik tekdüzeliğini minize eder.

Bu nedenle ıslak granülasyonun doğasında bir takım avantajlar vardır, fakat aynı zamanda bir takım dezavantajlar da vardır. Granülasyon işlemlerinde kullanılan su, ilaçlarda veya eksipiyanlarda istenmeyen değişikliklere neden olabilir; Düşük dozlu ilaçların içerik homojenliğinin yararları mutlaka gerçekleşmez.; ve doğrudan sıkıştırmaya kıyasla işlemin karmaşıklığı, bir QbD (Kalite ile Tasarım) geliştirme programında çalışılması ve kontrol edilmesi gereken kalite kritik faktörlerin sayısını büyük ölçüde artırır. Böylece, ıslak granülasyonun geniş uygulanabilirliğine rağmen, ilk bakışta direct baskı veya kuru granülasyon daha basit ve daha verimli olabilir.

Islak granülasyon, düşük kesme (low shear), yüksek kesme (high shear) ve akışkan yataklı granülasyon olmak üzere üç ana işleme ayrılabilir. Ek olarak, üretim verimliliğinde iyileştirme için sürekli ıslak granülasyona doğru bir yönelim bulunmaktadır. Her işlemin, farklı formülasyonlar için yararlı olabilecek kendi artıları ve eksileri vardır, ancak pratikte, bir formülatör, belirli bir ürün için hangi sürecin kullanılacağını seçme seçeneğine sahip olmayabilir; seçim, ekipman kullanılabilirliği ve şirket tercihi ile belirlenir. Şekil 3.1, kullanılan farklı ekipman tiplerinin örnekleri ile düşük kesme (low shear) ve yüksek kesme (high shear) granülasyonu için tipik işlemi göstermektedir (Pharma, 2018).



Şekil 3.1 Düşük kesme (low shear) ve yüksek kesme (high shear) işlemiyle ıslak granülasyonun şematik diyagramı (Pharma, 2018).

Düşük Kesme (Low Shear) Granülasyonu

Bu, ilaç ve granül-içi eksipiyanların bir bağlayıcı solüsyonu ile granüle edildiği düşük hızlı veya çukur karıştırıcıların kullanıldığı geleneksel granülasyon araçlarıdır, ortaya çıkan ıslak kütle, ayrı granüller oluşturmak için tipik olarak bir tepsi kurutucuda kurutulmak üzere elenir/öğütülür. Kuruyan granüller dış faza girecek olan yardımcı maddelerle karıştırılarak istenilen boyuta getirmek için öğütülür veya tekrar elenir; kaydırıcı eklenerek basılır. Bu sürecin ana dezavantajları, ekipmanın açık doğası ve işlenen malzemelerin manuel aktarımıdır, uzun kurutma süreleri, tepsinin kurutulması sırasında çözünebilir bileşenlerin migrasyon potansiyeli (Kiekens, Zelco, & Remon, 2000) ve in-proses controller için ekipman eksikliğidir (Pharma, 2018).

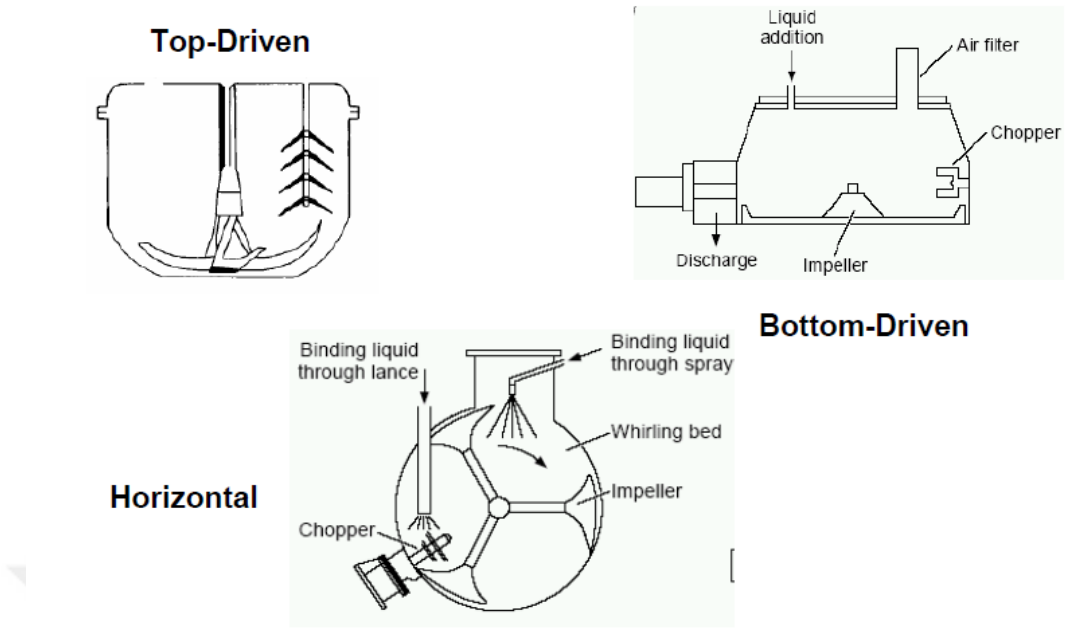
Yüksek Kesme (High Shear) Granülasyonu

Yüksek kesmeli karıştırıcı granülatörleri, iki karıştırma bıçağı kullanımı ile karakterize edilir. Mikserin tabanında dönen bir pervane ve granülasyon ilerledikçe ıslak kütleyi sürekli olarak kesen yüksek hızlı bir "kıyıcı" yer alır. Bu kombinasyon, bileşenlerin çok etkili bir şekilde karıştırılmasını ve düşük kesimli granülasyona kıyasla az miktarda su kullanılmasını sağlar. Tüm karıştırma ve granülasyon işlemi birkaç dakika içinde tamamlanabilir ve sistemler, granülasyonun son noktasını izlemek ve belirlemek için çeşitli cihazlarla donatılabilir. Yüksek kesmeli bir karıştırıcı kapalı bir sistemdir ve

üretilen granüller genellikle kapalı bir sistemde bir akışkan yataklı kurutucuya aktarılabilir ve böylece gerekli olan taşıma miktarını en aza indirir (Pharma, 2018).

Yüksek kesme granülasyonunun önemli bir avantajı, hemen hemen her formülasyonun geniş uygulanabilirliğidir. Bununla birlikte, karıştırma işleminin yoğunluğu, granülün basılabilirliği üzerinde olumsuz etkiler ile aşırı granülasyona yol açabilir. (Shi, Feng, & Sun, 2011). Genel olarak, granülasyonun kapsamını arttıran herhangi bir işlem faktörü (artan su, kütle süresi veya çark hızı), granül yoğunluğunu arttırır ve basılabilirliği azaltır. (Badawy, Meening, Gorko , & Gilbert, 2000). Kurutulmuş granüllerin öğütülmesi yoluyla aşırı granülasyonun etkisinin bir dereceye kadar ortadan kaldırılması mümkün olabilir. (Shi, Feng, & Sun, 2011). Yayınlanmış çalışmalara dayanan genel tavsiye, iyi bir akışla tutarlı olan hafif bir granülasyon yapmaktır. Bu tür bir granülasyon, seyrelticilerin nispi oranlarının, granül haline getirme suyunun miktarının ve ıslak kütlenin süresinin dikkatlice kontrol edilmesiyle elde edilir. Bu nedenle, yüksek kesme granülasyonu ile, boyut ve yoğunluk gibi granül özelliklerinin tutarlılığını elde etmek için granülasyon işleminin bitiş noktasının kontrol edilmesi önemlidir. Tipik olarak son nokta tespiti, diğer birçok yöntem araştırılmış olmasına rağmen, çark motorunun güç tüketiminin izlenmesi ile elde edilir. (Levin, 2013)

Hem düşük hem de yüksek kesme granülasyonu tarafından paylaşılan bir dezavantaj, suyun formülasyon bileşenleri ile iyice karıştırılmasıdır. Su, bu bileşenler ile önemli bir süre için temas halinde olabilir ve böylece ilaç ve eksipiyanlar için su ile aktive edilmiş değişiklikler meydana gelebilir. Bazı durumlarda geçiş, hipromeloz gibi polimerik eksipiyanların dahil edilmesi ile en aza indirilebilir, diğer durumlarda bu polimerlerin ilaç transformasyonu üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Bu nedenle, genel olarak uygulanabilir formülasyon yaklaşımı bu tür geçişlerin önlenmesi olduğu görülmektedir. (Wilkstrom, Carroll, & Taylor, 2008) (Gift, Luner, & Taylor)



Şekil 3.2 Yüksek kesme ıslak granülatörleri (High Shear Wet Granulators) (Pujara, 2007)

Akışkan Yataklı Granülatörler

İlaç ve eksipiyanlar (yardımcı maddeler), akışkan yataklı bir işlemciye yüklenir, hava ile akışkanlaştırılır ve granülasyon sıvısı, sürekli olarak sıcak bir kurutma havası akışıyla, genellikle yukarıdan yatağa püskürtülür. Bu genellikle 4 aşamalı bir prosestir;

1.Homojenliği sağlamak ve kuru tozları ısıtmak için ilaç ve eksipiyanların düşük hacimde akışkanlaştırıcı hava ile karıştırıldığı harmanlama.

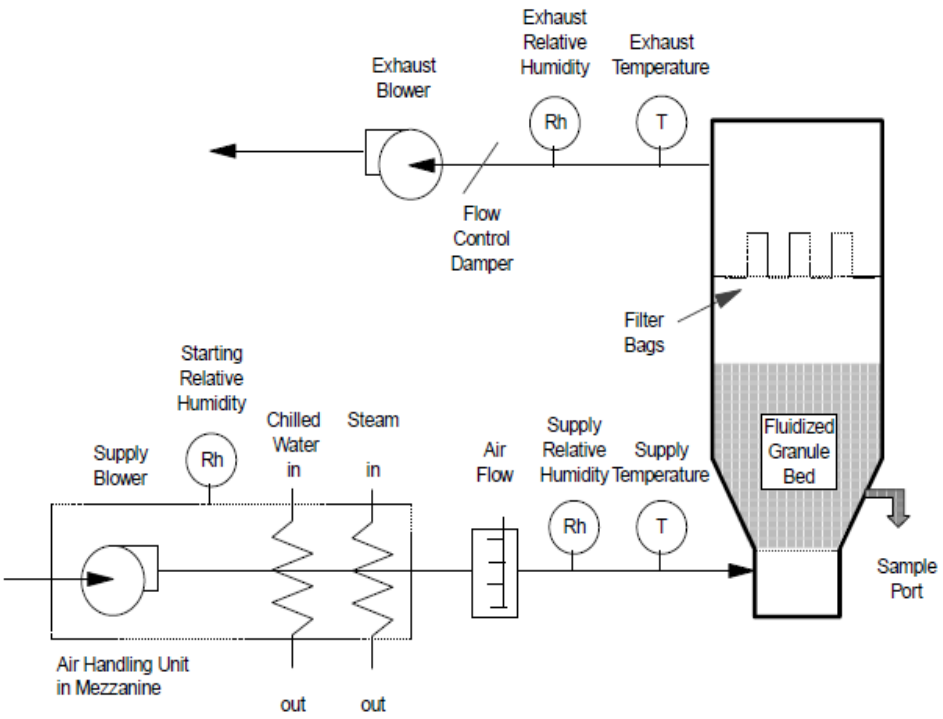
2.Bu aşamada, iyi ilaç partiküllerinin yataktan yüksek hızda havaya sürüklenmediği dikkat edilmelidir. Etkili akışkanlaştırma kısmen akışkanlaştırılacak tozların parçacık boyutuna bağlıdır ve pratikte kolayca akışkanlaştırılmış bir toz 30 ila 120 um'lik bir ortalama parçacık boyutuna sahip olacaktır ve bu aralıkta öğütülmüş laktoz ve mikrokristal selüloz gibi birçok seyreltici bulunacaktır.(Zheng, 2009)

3.Su veya bir bağlayıcı solüsyonunun akışkan yatak üzerine püskürtüldüğü granülasyon. Bu fazdaki granül büyümesi, akışkan viskozitesi ve damlacık boyutu ve sprey oranının granüle edilmesi gibi bir dizi faktöre bağlıdır. Genel olarak, bu faktörlerden herhangi birinin artması, granül büyüme hızını artırmaya meyillidir.

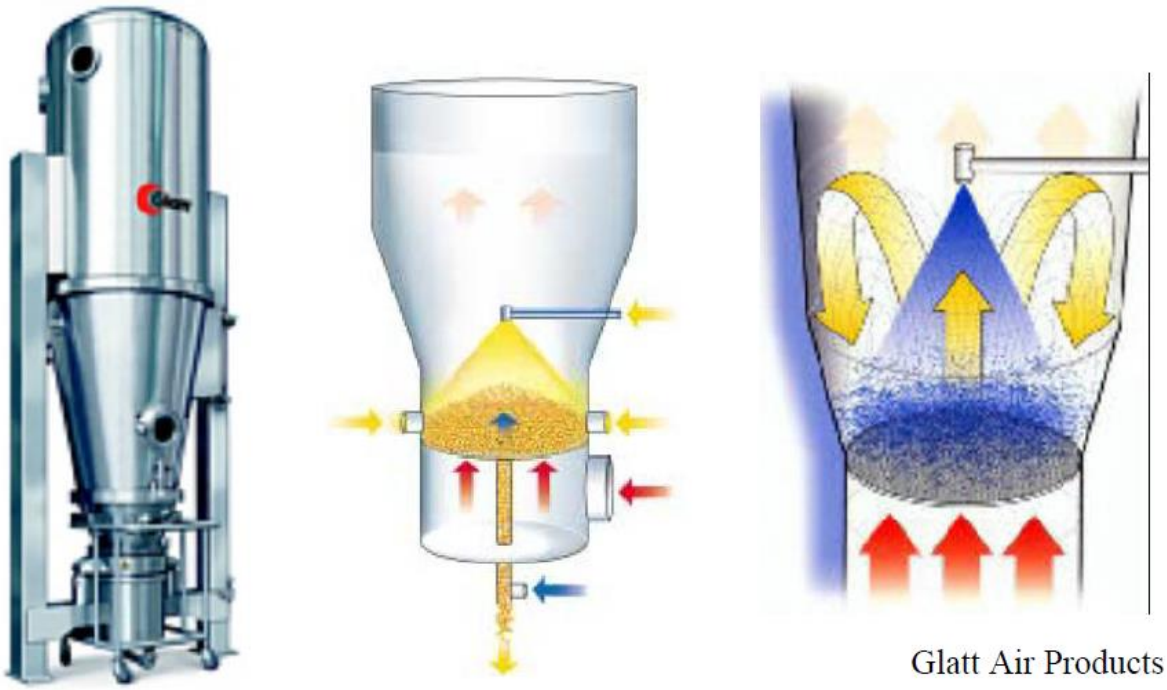
4.Püskürtme işleminin durdurulduğu ve toz yatağının granülasyon kuruyana kadar yavaşça akışkanlaştırıldığı kurutma. Bitiş noktası genellikle yatak sıcaklığı ile belirlenir. Bu aşamada bazı granül yıpranma olabilir.

Akışkan yataklı granülasyonun avantajları, içerdiği bir işlem olup, granülasyon ve kurutma için tek bir ekipman parçasının kullanılabileceği, böylece yüksek kesme granülasyonu üzerinde bir sermaye tasarrufunu temsil edeceği ve akışkan yataklı işlenmiş granüllerin tipik olarak düşük yoğunluklu ve sıkıştırılabilir olduğu şeklindedir. (Zuurman, Riepma, Bolhuis, Vromans, & Lerk, 1994)

Dezavantajlar, bazı ilaç ve eksipiyan kombinasyonlarının, granülasyondan önce akışkanlaştırma ile karıştırılmasının mümkün olmadığı ve bu durumlarda bir ön karışımın hazırlanması gerektiği yönündedir. İnce öğütülmüş veya mikronize edilmiş ilaçlar akışkanlaştırıcı hava akışında sürüklenebilir ve granüle edilecek tozdan kaybedilebilir. Yine pratik bir çözüm, bir ön karışım hazırlamak ve sprey granülasyonunu hemen başlatmaktır. (Zheng, 2009)



Şekil 3.3 Akışkan yataklı kurutucu (Pujara, 2007)



Şekil 3.4 Akışkan yataklı granülasyon (Pujara, 2007)

3.1.1.2 Kuru Granülasyon

Kuru zerreleştirme, bir silindirli sıkıştırıcı ya da kompaktor olarak bilinen özel işleme ekipmanı kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu makineler, aşırı basınç altında iki ters dönüşlü silindir arasında önceden karıştırılmış tozları sıkıştırır. Elde edilen malzeme, silindirin konfigürasyonuna bağlı olarak bir kırılgan şerit, levha veya parça biçimindedir. Preslenmiş materyal, tablet granülasyon amaçları için uygun boyuta indirilir.

Klozet temizleyici tabletler bu işlemle hazırlanır. Bir başka kuru granulasyon prosedürü, yumruklaştırma ya da büyük tabletlerin, ağır hizmet tipi tablet-sıkıştırma ekipmanı kullanılarak sıkıştırıldığı ve daha sonra istenen granülasyon özelliklerine öğütüldüğü bir parçalamadır. Bu işlemlerin her ikisi de, daha geleneksel ıslak granülasyon teknikleri kullanılarak normalde sıkıştırılmayacak olan ve yoğunluğu arttırmak veya gözenekli hava nedeniyle gözenekli havayı dışarıda bırakmak için ön sıkıştırmayı gerektiren malzemeler için kullanılır.

Karıştırmadan sonra tabletlere doğrudan sıkıştırma için uygun olan basit bir harman harmanı, bir kuru granülasyon biçimi olarak da düşünülebilir. Doğrudan sıkıştırıldığında sıkıştırılabilirliği tahmin etmek için efervesan hammaddelerin ve karışımların mekanik

özelliklerinden ölçümler yapılmıştır. Fumarik asit test edilen asitler arasında en iyi sıkıştırma özelliklerine sahipken, sodyum bikarbonat karbonatlar arasında en iyisiydi (Lachman & Schwartz, 1989).

3.1.1.3 Direkt Baskı

Genel olarak doğrudan sıkıştırma yöntemi, tabletleme karışımının, yeterli akış özelliklerine sahip olması ve sağlam bir tablet oluşturması şartıyla, granülasyon aşaması olmaksızın doğrudan tabletleme karışımının sıkıştırılmasını içerir. Farz edelim ki, eğer tabletleme karışımı iyi akış özelliklerine sahip değilse, ya akışkanlığı ve tabletleme karışımının uyumluluğunu geliştirmek için ya da karışımın granülasyon prosesine (ıslak ya da kuru granülasyon) tabi tutulması için doğrudan sıkıştırma araçları (DSA) kullanılabilir. Bu metot, etkin maddenin (API) diğer muhteviyatlar ile basit bir şekilde karıştırılmasını ve elde edilen karışımın doğrudan sıkıştırılmasını içerir (Karbhari & Warad, 2016).

Direkt Baskının Avantajları :

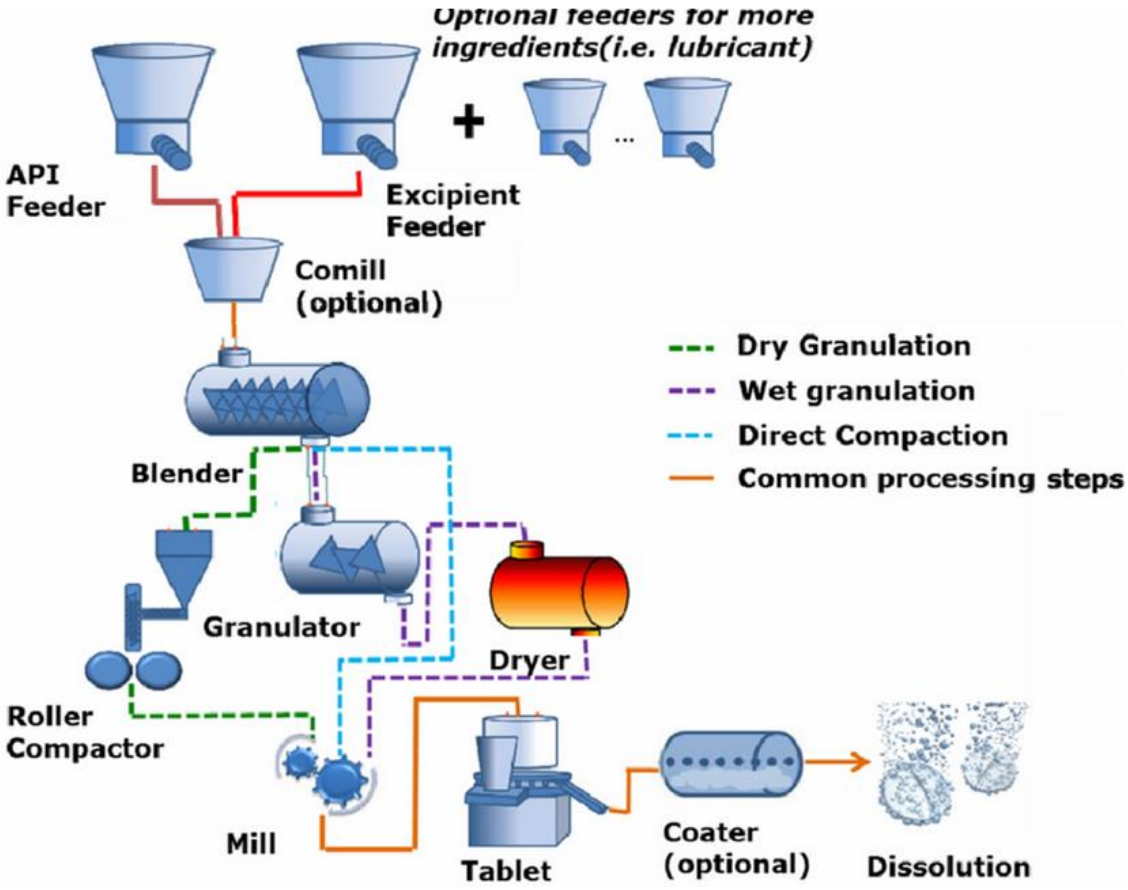
1. Maliyet Etkinliği: Islak granülasyon üzerinde doğrudan sıkıştırmanın temel avantajı, doğrudan sıkıştırmanın daha az birim işlem gerektirmesi nedeniyle ekonomiktir. Bu, daha az ekipman, daha az güç tüketimi, daha az yer, daha az zaman ve daha az emek anlamına gelir ve bu da tabletlerin üretim maliyetini düşürür.

2. Stabilite: Doğrudan sıkıştırma, nem ve ısıya duyarlı API'ler için daha uygundur, çünkü ıslatma ve kurutma aşamalarını ortadan kaldırır ve aktif bileşenlerin stabilitesini arttırır. Çözünme profillerindeki değişikliklerin, depolamada direkt sıkıştırma ile yapılan tabletlerde granülasyonlardan yapılanlara göre daha az oluşması daha az olasıdır.

3. Hızlı Dissolusyon: Disintegrasyon veya çözünme (dissolusyon), ıslak granülasyon ile hazırlanan zayıf çözünür etkin maddeye sahip tabletler durumunda absorpsiyonda hız sınırlayıcı adımdır. Doğrudan sıkıştırma ile hazırlanan tabletler, doğrudan çözünme sıvısı ile temas eden ve nispeten daha hızlı çözünme sergileyen granüller yerine etkin madde parçacıklarına ayrışır.

4. Daha az aşınma ve zımba yırtılması: Sıkıştırma veya silindirin sıkıştırılması ile tabletlerin üretimindeki yüksek sıkıştırma basıncı, doğrudan sıkıştırma ile önlenebilir. Zımbaların ve kalıpların aşınma ve yıpranma ihtimali daha azdır.

5. Diğer Avantajlar: Bileşenler daha kısa bir süre için işlendikçe, kontaminasyon şansı düşüktür. Daha az birim operasyon nedeniyle, doğrulama ve dokümantasyon gereksinimleri azaltılır ve daha kolay hale gelecektir. Granülasyonda suyun bulunmamasından dolayı, direkt sıkıştırma ile hazırlanan tabletler durumunda mikrobiyal gelişme şansı minimumdur (Karbhari & Warad, 2016).



Şekil 3.5 Granülasyon metotları için akış şeması (Rogers, Hashemi, & Lerapetritou, 2013)

BÖLÜM 4

DİSSOLUSYON (ÇÖZÜNME HIZI) TESTİ

İlaç biyoyararlanımı, farmasötik araştırma ve formülasyon geliştirmede uzun zamandır önemli bir konu olmuştur. Bu konu doğrudan bir ilacın formülasyonundan salınmasıyla ilgilidir. Bir ilacın salım oranı, difüzyon ve içsel çözünme özelliklerinin önemli rol oynadığı çeşitli faktörlerden etkilenir. Sperandio et al., Çözülmenin, sıkıştırılmış tabletlerin genel verimliliğinde gerçekten önemli bir rol oynadığına dikkat çekmiştir. (Sperendio, Evanson, & Dekay, 1948) Parrott et al., daha sonra vücutta ilaç mevcudiyetini değerlendirmede çözünme kinetiğinin önemini gösterdi (Parrot, Wurster, & Higuchi, J.Am.Pharm.Assoc.).

Bu görüş Nelson ve diğerleri tarafından, kan akışındaki bazı ilaçların birikiminin çözünme oranı tarafından kontrol edildiğini ortaya koyan diğer taraflar tarafından daha da pekiştirilmiştir (Nelson, 1957); (Morozowich, et al., 1962); (Levy, 1961).

Bu nedenle, katı ilaçların çözünmesinin, genellikle emilim sürecinde hız sınırlayıcı adım olabileceği iyi bilinmektedir (Abdou, 1989). İn vitro çözünme testi, oral dozaj formu geliştirmede önemli bir araçtır çünkü ilaç biyoyararlanımının tahmin edilmesinde yardımcı olan değerli bilgiler sağlayabilir (Dressman, Amidon, Reppas, & Shah, 1998). USP sepeti ve kürek yöntemleri ve içsel çözünme yöntemleri gibi çeşitli test yöntemleri mevcuttur (The United States Pharmacopeia, 1999). Sepet ve kürek yöntemleri, parçacıkların, kapsüllerin ve sıkıştırılmış tabletlerin çözünme testi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Çözünme testi aparatı Çizelge 4.1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Diğer taraftan, içsel yöntem, bir çözünme testi sırasında sabit bir görünür yüzey alanını korumak için tasarlanmıştır. Bu yönteme yönelik deney düzenekleri, çözünmenin

sadece katı bir tabletin düz bir yüzeyinden (genellikle toz sıkıştırma veya sıkıştırma ile hazırlanan) düz bir şekilde meydana geleceği şekildedir.

Çizelge 4.1 Çözünme testi aparatı test parametreleri ve örnekleri (The United States Pharmacopeia, 1999)

Apparat	Örnekler	Test Parametreleri
Apparatus I (Basket)	Anında salınım, uzatılmış salımlı ve gecikmeli salimli dozaj formları, yüzen tabletler	Sıcaklık, dönme hızı, çözünme ortamı
Apparatus II	Anında salım, uzatılmış salımlı ve gecikmeli salımlı dozaj formları	Sıcaklık, dönme hızı, çözünme ortamı
Apparatus III	Anında salım, uzatılmış salımlı ve gecikmeli salımlı dozaj formları	Sıcaklık, dip oranı ve çözünme ortamı
Apparatus IV	Anında salım, uzatılmış salımlı ve gecikmeli salımlı dozaj formları	Sıcaklık, akış hızı, dakika başına darbeler, çözünme ortamı
Apparatus V (Disk üzerinde kürek)	Primer kullanım yarı katı topikal dozaj formları içindir, fakat aynı zamanda transdermal yamalar için ilaç salımı ve deri / membran permeasyonu için de kullanılmıştır.	Sıcaklık, dönme hızı, çözünme ortamı
Apparatus VI (Cylinder)	Transdermal Sistem	Sıcaklık, dönme hızı, çözünme ortamı
Apparatus VII	Transdermal sistem, genişletilmiş salımlı dozaj formları (kaplı tablet)	Sıcaklık, dönme hızı, çözünme ortamı

Ayrıca çözünme, genellikle bir çözelti elde etmek için katı bir maddenin çözücünün içine çözüldüğü bir işlem olarak tarif edilir. Bu işlem, temel olarak katı madde ve çözücü arasındaki afinite ile kontrol edilir ve iki ardışık adımdan oluşur. İlk adım, katı

fazdan moleküllerin katı fazdaki sıvı katmana (katı yüzey ile solvent arasındaki ara yüzey reaksiyonu) serbest bırakılmasını içerir. Katı-sıvı arayüzden çözünen maddelerin bulk (yığın) çözeltiye taşınması takip eder. Katı maddenin çözünmesi, genellikle bu iki nakil adımının göreceli önemine dayanarak modellenir. Orijinal olarak (Nernst ve Brunner 1904) tarafından önerilen difüzyon tabakası modeli, saf katı maddelerin çözünmesini tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu modelde, kalınlığın bir difüzyon tabakasının (veya bir durgun sıvı film tabakasının) bir çözünen parçacığın yüzeyini çevrelediği varsayılmaktadır. Katı-sıvı arayüzündeki reaksiyonun anlık olduğu varsayılmaktadır. Böylece, ara yüzeyde denge vardır ve dolayısıyla yüzeyin konsantrasyonu, maddenin doymuş çözünürlüğüdür; (Cs). Çözünen moleküller film tabakasından geçtikten ve sıvı film-çözücü ara-yüzüne ulaştığında hızlı karıştırma gerçekleşir ve bu da tekdüze bir kütle konsantrasyonu ile sonuçlanır. (C).

Sıvı film boyunca difüzyon sürecini modellemek için Fick'in bir çözünenin akışını konsantrasyon gradyanına bağlayan ilk kanunu uygulanabilir:

$$J = -D\frac{dC}{dx} \tag{4.1}$$

J, birim zaman başına yüzeye dik bir birim alandan geçen çözünme miktarıdır. D, difüzyon katsayısıdır ve dC / dx, sabit durumda difüzyon için itici bir kuvveti temsil eden konsantrasyon gradyanıdır, (4.1) aşağıdaki şekilde (4.2)'ye dönüşür;

$$J = -D\frac{C - C_s}{h} \tag{4.2}$$

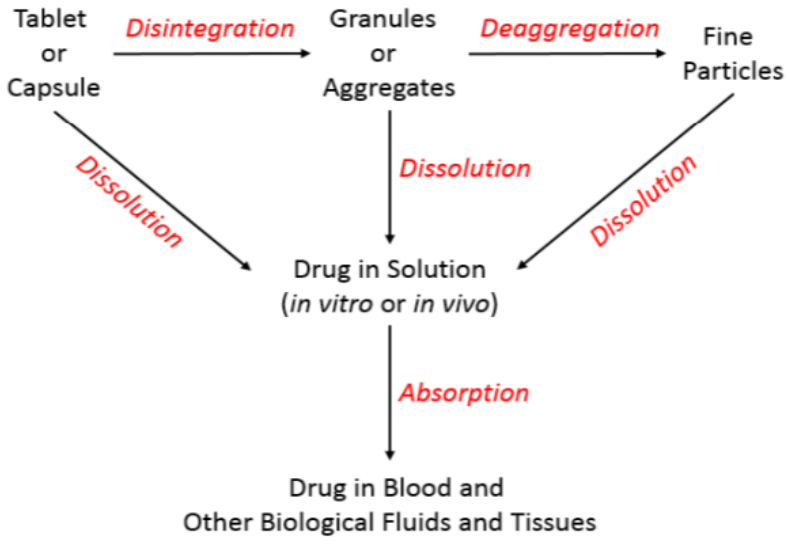
(Lee, Raw, & Yu, 2008)

4.1 Dissolusyona Etki Eden Faktörler

Standart koşullar altında katı dozaj formlarından ilaçların genel çözünme hızını belirlemek için ilaç etkin maddesinin çözünme işlemi ile birlikte çeşitli fizikokimyasal süreçlerin de göz önünde bulundurulması gerekir. Çözeltideki katı bir dozaj formu (veya bir ilaç ürünü) için çözünme işlemi, çözünme ortamının katı formülasyona ıslatılması ve nüfuz etmesiyle başlar. Bunu genel olarak granüllere veya ince

parçacıklara parçalama ve / veya biriktirme izler, fakat bu adım çözünmenin ön şartı değildir. Son adım, ilaç etkin maddesinin çözünme ortamında çözülmesini içerir.

Absorpsiyon sürecinde çözünmenin önemi şematik olarak Wagner tarafından gösterilmiştir (Şekil 4.1) (Wagner, 1971).



Şekil 4.1 Katı dozaj formlarından ilaçların emiliminde çözünmenin rolünün şematik gösterimi (Wagner, 1971)

4.1.1 İlaç Etkin Maddesinin Fizikokimyasal Özelliklerine İlişkin Faktörler

Çözünürlük

Zayıf asitler ve bazlar gibi iyonlaştırılabilir ilaçların çözünürlüğü, hem ortamın pH'ına hem de bileşiğin pKa'sına bağlıdır. Bu nedenle, çözünürlüğün çözünme üzerindeki etkisini tahmin etmek için ilaç maddesinin sulu çözünürlüğünün fizyolojik olarak ilgili pH değeri olan 1-7.5 aralığında tespit edilmesi önemlidir. Yu ve ark. Çok yüksek veya düşük bir doz kullanılmadığı sürece çözünürlük ve disk intrinsik çözünme oranı arasında iyi bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çözünürlük verileri, oral emilim ile ilgili olası problemleri belirtmek için kaba bir belirleyici olarak da kullanılabilir. Örneğin, tek bir dozu eritmek için gereken sıvı hacminin bir tahminini sağlayan ilacın dozu / çözünürlüğü, yaklaşık 1 L'yi aştığında, in vivo çözünmenin sıklıkla problemli olduğu düşünülür (Amidon , Lennern, Shah, & Crison, 1995) (Yu, 1999).

Partikül (Parçacık) Boyutu

Parçacık boyutunun küçültülmesi, çözünme ortamına maruz kalan yüzey alanında bir artışa neden olarak daha büyük bir çözünme hızı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, zayıf şekilde çözünür ilaçların çözünme hızı, büyük ölçüde küçülme (örneğin, mikronizasyon yoluyla) ile belirgin şekilde arttırılabilir. Bununla birlikte, parçacık büyüklüğü küçültme, çözünme oranını her zaman iyileştirmez. Bu, kısmen ıslanmayı engelleyen ve dolayısıyla etkili yüzey alanını azaltan hidrofobik ilaçların yüzeyinde havanın adsorpsiyonuna atfedilir. Ek olarak, ince parçacıklar, yüzey enerjisini en aza indirmek için topaklaşma eğilimindedir; bu, aynı zamanda çözünme için etkili yüzey alanında bir azalmaya yol açar (Lee, Raw, & Yu, 2008).

Katı Faz Karateristikleri

Aktif bir madde farklı katı hal formlarında (polimorfizm gibi) bulunabilir. Bu farklı formların sınıflandırılması genellikle aşağıdakileri içeren üç ayrı sınıfla özetlenebilir;

1. Kristal örgüdeki moleküllerin farklı düzenlemeleri ve / veya şekilleri olan kristal fazlar,
2. Stokiyometrik veya nontoksiometrik miktarda çözücü içeren solvatlar
3. Ayırt edici bir kristal örgü bulunmayan amorf fazlar.

Kafes enerjilerindeki çeşitli polimorfik formlar arasındaki farklılıklar çözünürlükte farklılıklar ile sonuçlanabilir. Bazen, farklı ilaç maddesi polimorflarının çözünürlüğü önemli ölçüde değişebilir. Örneğin, amorf formların çözünürlüğü, karşılık gelen kristalli durumdan birkaç yüz kat daha büyük olabilir (Lee, Raw, & Yu, 2008).

Tuz Etkisi

Tuz oluşumu, zayıf bir asit ve bazın çözünürlüğünü arttırmak için sıklıkla kullanılır. Bir ilaç maddesinin tuz oluşumu ile çözünürlüğünün arttırılması, aktif parçanın tuzunu oluşturmak için kullanılan katyonların veya anyonların termodinamik olarak tercih edilen sulu çözülmesi, tuz kristali örgüsünün farklı enerjileri ve tuzun elde edilen pH değerini değiştirebilme yeteneği dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle ilgilidir. Ek olarak, tuz oluşumu ilacın çözünürlüğü üzerinde hiçbir etkiye sahip olmasa bile, ilacın parçacıklarını çevreleyen ince difüzyon tabakasının pH'ındaki farklılığa bağlı olarak tuzun çözünme hızı artar (Stavchansky & McGinity, 1989).

4.1.2 İlaç Ürün Formülasyonuna İlişkin Faktörler

Bir ilaç maddesinin fiziko kimyasal özelliklerine ek olarak, aktif olmayan bileşenler (veya yardımcı maddeler) bir ilaç ürününün çözünmesini etkileyebilir. Bu eksipiyanların ilaç ürünü çözünme oranı üzerindeki etkisi dozaj formuna bağlıdır.

Hızlı/ani salınan dozaj formları için, eksipiyanlar, formülasyondan veya bir ilaç maddesinin çözünürlüğünden ilaç salımını iyileştirmek için sıklıkla kullanılır. Örneğin, nişasta gibi dağıtıcılar bir tabletin parçalanmasını kolaylaştırmak ve uygulamadan sonra granüllere veya taneciklere ayrıştırmayı teşvik etmek için sıklıkla kullanılır (Peck, Baley, McCurdy, & Banker, 1989).

Çözünmeyen ilaçlar için, sürfaktanların (örneğin polisorbat) formülasyona dahil edilmesi, bu ürünlerin çözünme oranını arttırabilir. Sürfaktanların çözünme hızını arttırdığı mekanizma, ilaç ıslanmasını teşvik ederek, miseller oluşturarak ve hidrofobik ilaç parçacıklarının çözünme ortamıyla yüzey gerilimini azaltarak ilaç maddesinin çözünürlüğünü arttırmaktır (Lee, Raw, & Yu, 2008).

Çözünme hızı üzerindeki bu arttırıcı etki, enerjik bir amorf faz veya moleküler dispersiyonun oluşumuna bağlanabilir. Bununla birlikte, bazı yardımcı maddeler çözünme hızı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Örneğin, sıkıştırma ve ejeksiyon sırasında granülasyon ile kalıp çeperi arasındaki sürtünmeyi azaltmak için kullanılan stearatlar gibi yağlayıcı maddeler, doğada çoğunlukla hidrofobiktir. Dolayısıyla, bu hidrofobik yağlayıcılar bir ilaç ürününün ıslanabilirliğini etkileyebilir (Pinnamaneni, Das, & Das, 2002).

Modifiye salınımlı ilaç ürünleri için, spesifik yardımcı maddeler, formülasyon matrisinden ilacın salınımının hızını ve derecesini kontrol etmek ve / veya GI kanalındaki seçici bölgelere teslimatı hedeflemek için seçilir. Örneğin, matris bazlı formülasyonlarda aktif bileşen, şişirme, difüzyon, erozyon veya kombinasyonlar gibi mekanizmalar kullanarak ilaç salımını kontrol eden bir polimer matrisine gömülür (Ghandi, Lal , & Panchagnula, 1999).

Bu kompleks formülasyonların tasarlanmasında, serbest bırakma yardımcı maddelerinin değiştirilmesinin özelliklerine ek olarak, bir ilaç maddesinin fizikokimyasal özellikleri, ilaç maddesi ile yardımcı maddeler arasındaki etkileşimler, serbest bırakma

mekanizmasının tipi ve hedef serbest bırakma profili dikkate alınmalıdır (Lee, Raw ve Yu,2008).

Matris tabletleri ıslak granülasyon yoluyla veya doğrudan sıkıştırma ile hazırlanabilir. Matris bazlı kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinin formülasyonunda birçok polimer kullanılmıştır. Farklı ilacın Kontrollü salımlı formülasyonlarının hazırlanmasında hidroksil propil metilselüloz (HPMC), metilselüloz, sodyum karboksi-metilselüloz, karbopoller ve polivinil alkol gibi hidrofilik polimerlerin kullanımı ile ilgili raporlar bulunur (Kar, Mohapatra, & Barik, 2009).

4.1.3 Üretim Prosesine İlişkin Faktörler

Birçok üretim süreci faktörü, katı dozaj formlarının çözünme özellikleri üzerinde etkili olabilir. Çok sık olarak, bir ilaç ürününün çözünme hızlarını arttırmak için uygun bir birim işlemi seçilir. Genel olarak, ıslak granülasyonun, hidrofilik özellikleri granüllerin yüzeyine dahil ederek, zayıf çözünür ilaçların ıslanabilirliğini arttırdığı ve dolayısıyla daha yüksek bir çözünme hızına neden olduğu gösterilmiştir (Bandelin F. , 1990).

Doğrudan sıkıştırılmış tabletlerin daha ince ilaç parçacıkları halinde ayrışma eğilimi temel alınarak, çözünmenin iyileştirilmesi için granülasyon yerine doğrudan sıkıştırma seçilebilir (Shangraw, 1990).

Üretim değişkenleri, ilaç ürününün çözünmesi üzerine hem olumlu hem de olumsuz etkilere sahip olabilir. Tablet sıkıştırma işleminde, her zaman iki rekabet edici faktör vardır: daha küçük parçacıklara bölünerek yüzey alanındaki artıştan kaynaklanan pozitif etki ve çözücü penetrasyonunu engelleyen parçacık bağındaki artıştan kaynaklanan negatif etkidir. Örneğin, yüksek sıkıştırma, tabletin ıslanabilirliğini azaltabilir, çünkü kaydırıcı tarafından daha sıkı ve etkili bir sızdırmazlık tabakasının oluşumu, genellikle yüksek sıcaklıkla eşlik eden yüksek basınç altında meydana gelebilir (Lee, Raw, & Yu, 2008).

BÖLÜM 5

KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİNDE 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 (Pedroso & Salgado, 2013).

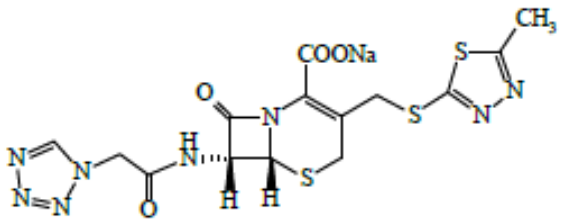
Suda serbestçe çözünür ve alkolde çok az çözünür olan beyaz veya hemen hemen beyaz higroskopik tozdur (Rx Media Pharma, Cefazolin Sodium, 2015).

Sefazolin, sefalosporin grubuna yerleştirilen diğer aktif ilaç bileşenlerinden gram-pozitif bakterilere karşı daha etkili olan birinci kuşak sefalosporindir. Diğer sefalosporin ilaçlarına istinaden, sefazolin daha uzun yarı ömre sahiptir. Ayrıca sefazolin yaygın olarak IM (intramüsküler) veya IV (intravenöz) yoluyla uygulanır. Sefazolinin gastrointestinal sistemden emilimi yeterli değildir. Sefazolin molekülünün% 75-% 85'i dolaşım sistemindeki proteinlere bağlanır. Dokuların çoğu (karaciğer, safra kesesi, böbrek, kemik, kalp) ve vücut sıvıları (loogie, safra, sinovyal sıvılar) yoluyla dağıtılır. (Rx Media Pharma, Cefazolin Sodium, 2015).

Hedef serum kararlı durum konsantrasyonu 40 ila 70 mg / litre; bu aralığın altındaki değerler dozaj altında ve bu aralığın üzerindeki değerler aşırı doz olarak kabul edildi; Hastaların günlük sefazolin dozları buna göre arttırıldı veya azaltıldı (günlük dozun% 20 ila 25'i) (Zeller, et al., 2009).

Sefazolin yaygın olarak kemik eklemi enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, bakteriyel enfeksiyon profilaksisi, cerrahi enfeksiyon profilaksisi vb. için kullanılır.

Sefazolin yapısı Şekil 5.1'de verilmiştir ve sefazolin fiziko kimyasal özellikleri Çizelge 5.1'de verilmiştir.



Şekil 5.1 Sefazolin sodyumun kimyasal yapısı (Fresenius Kabi, Drug Master file of Cefazolin Sodium, 2013)

Çizelge 5.1 Sefazolin sodyumun fizikokimyasal özellikleri (Fresenius Kabi, Drug Master file of Cefazolin Sodium, 2013)

Sistematik IUPAC İsmi	(6R,7R)-3-[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2 yl)sulphanyl]methyl]-8-oxo-7 [(1Htetrazol-1-yacetyl)amino]-5-thia-1azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2carboxylate
Formül	C14H13N8NaO4S3
Spesifik Optik Rotasyon	-15° to -24° in a 5.0 % a/h sulu çözelti.
Erime Noktası	190°C
Protein bağlama kapasitesi	75%-85%
pH	2.0to 6.0 in a 10 % a/h sulu çözelti

BÖLÜM 6

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Yapılan çalışmalarda, 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 ve otomatik dissolusyon (çözünme hızı) cihazi kullanılmıştır. Bu bölümde deneylerde kullanılan kimyasal maddeler, çözeltiler, cihazlar ve deneysel yönteme ilişkin bilgiler yer almaktadır.

6.1 Kullanılan Kimyasallar

Sodyum klorür (NaCl) (Merck); Sodyum bikarbonat (NaHCO3) (Merck); Potasyum klorür (KCl) (Merck); Sodyum hidrojen fosfat dihidrat (Na2HPO4.2H2O) (Merck); Magnezyum klorür hekzahidrat (MgCl2.6H2O) (Merck); Kalsiyum klorür dihidrat (CaCl2.2H2O) (J. T. Baker); Sodyum sülfat (Na2SO4) (SigmaAldrich); Tris hidroksimetil aminometan ((CH2OH)3CNH3) (Merck); Hidroklorik asit (HCl) (Merck); Hidroksipropil metilselüloz tipleri (HPMC-Ticari adı: HPMC K100M, HPMC K4M, (Dow Chemical Company); Metolose 60SH, Metolose 90SH (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.)); Mikrokristalin selüloz (MCC-Ticari adı: Avicel 102); Sefazolin sodyum (Fresenius Kabi); Magnesium Stearat (Deva Holding A.Ş. ‘den temin edilmiştir.); ve Etanol (Merck).

6.2 Kullanılan Çözeltiler

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 6.1'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 6.1'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 7,41 olarak ayarlanmış ve toplam hacim saf su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.

Çizelge 6. 1 Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında kullanılan kimyasallar

Ekleme Sırası	**Kimyasal**	**Miktar (g/L)**
1	Sodyum Klorür (NaCl)	6,547
2	Sodyum Hidrojen Karbonat ($NaHCO_3$)	2,268
3	Potasyum Klorür (KCl)	0,373
4	Sodyum Dihydrojen Fosfat dihidrat ($Na_2HPO_4.2H_2O$)	0,178
5	Magnezyum Klorür Dihidrat ($MgCl_2.2H_2O$)	0,305
6	Kalsiyum Klorür Dihidrat ($CaCl_2.2H_2O$)	0,368
7	Disodyum Sulfat (Na_2SO_4)	0,071
8	Tris- Hidroksimetil Aminomethan $(CH_2OH)_3CNH_3$	6,057

6.3 Kullanılan Cihazlar

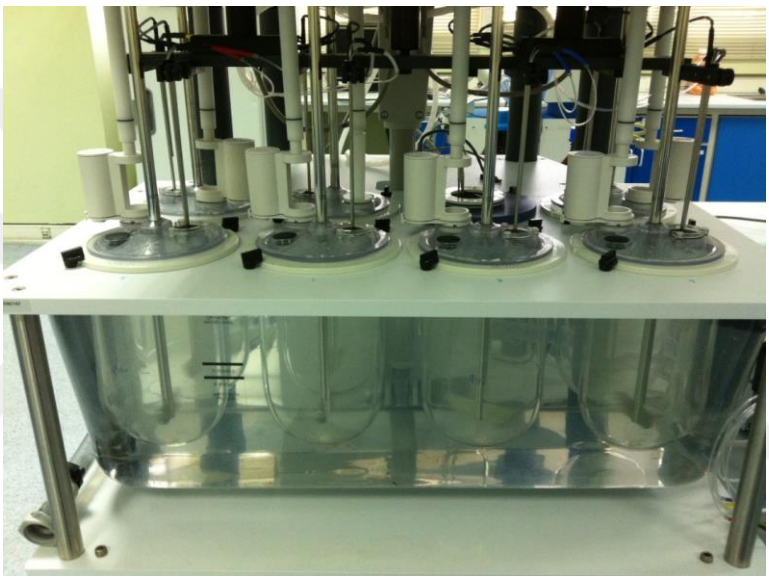
Kontrollü salınım deneyleri için aşağıdaki ekipmanlar kullanılmıştır.

- Terazi: Sartorius / MSA 2255-100-DA
- pH Metre: Mettler Toledo /Seven Multi
- Ultrasonik Banyo: Bandelin Sonorex
- Maneytik Karıştırıcı: VWR/ VMS-A
- In-vitro dissoluyon makinesi: Agilent /708 DS

- Spektrofotometre: UV-Vis Varian / 50 Bio
- Tablet Baskı Makinası: Riva/Piccola (Deva Holding A.Ş. ARGE Tesisleri)
- Hidrolik Pres Makinası (Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Mühensiliği Laboratuvarı)

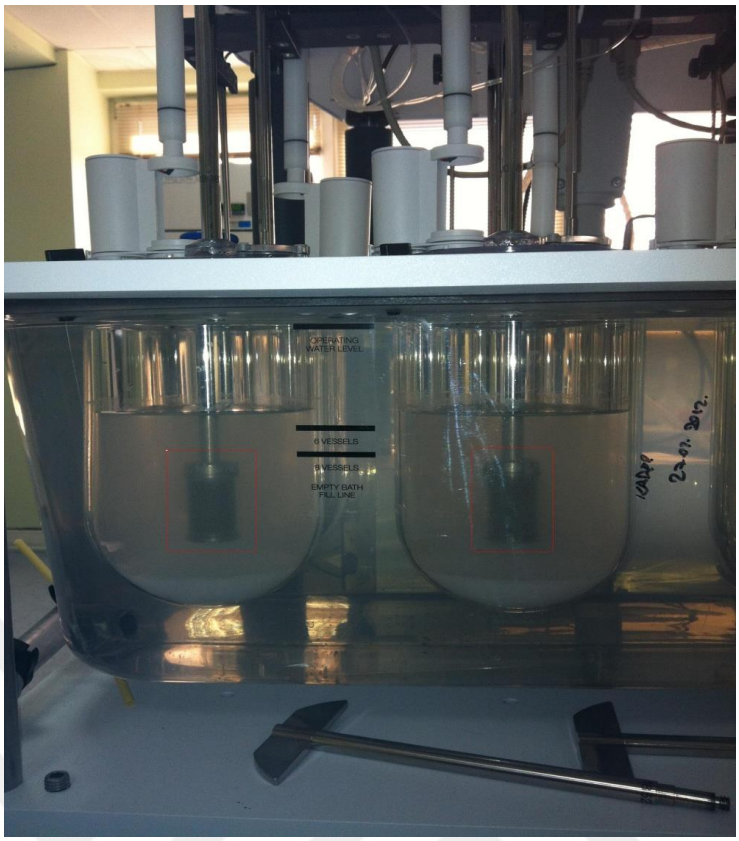
6.4 Deneysel Yöntem

Tabletlerden sefazolin salınımını araştırmak için yapılan deneylerde çözünme testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmalarda, Şekil 6.1'de gösterilen dissolüsyon ekipmanı kullanılmıştır.

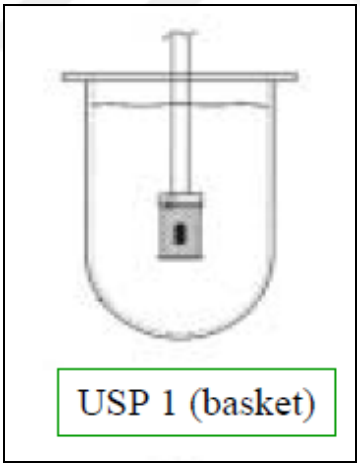


Şekil 6.1 Dissolusyon ekipmanı

Çalışmalar için Aparatus-1 seçilmiştir çünkü bu aparat gecikmeli / kontrollü salma formülasyonları için kullanılmaktadır. Şekil 6.2'de Apparatus-1 ile kullanılan dissolusyon ekipmanı verilmiştir.



Şekil 6.2 Apparatus 1 (Basket Aparatı) ile dissolusyon ekipmanı



Şekil 6.3 Dissolusyon test aparatı; USP 1 (basket)

Şekil 6.4'de dissolusyon ekipmanına bağlı UV spektrofotometre verilmiştir. Dissolusyon ekipmanından numuneler otomatik çekilip, absorbansının okunması için spektrofotometreye aktarılmaktadır. Veriler ekipmana bağlı bir bilgisayarda saklanmaktadır. Girilecek olan parametreler ve programlama da bu bilgisayar araclığı ile yapılmaktadır.



Şekil 6.4 UV spektrofotometre bağlı dissolusyon ekipmanı (Agilent 708 DS)

Çizelge 6. 2 Test parametreleri

Aparat	USP I
Numuneler	HAP / MCC / Salım kontrol ajanlarının ve Sefazolin'in karışımlarından yapılan tabletler.
Dissolusyon ortamının Sıcaklığı	37°C±0.5
Dönme Hızı	75 rpm
Dissolusyon Ortamı	800 ml ve 1000 mL Sentetik Vücut Sıvısı
Dalga boyu (UV-Vis)	270 nm

6.5 Sentetik Vücut Sıvısı – Sefazolin Sodyum Kalibrasyon Grafiği

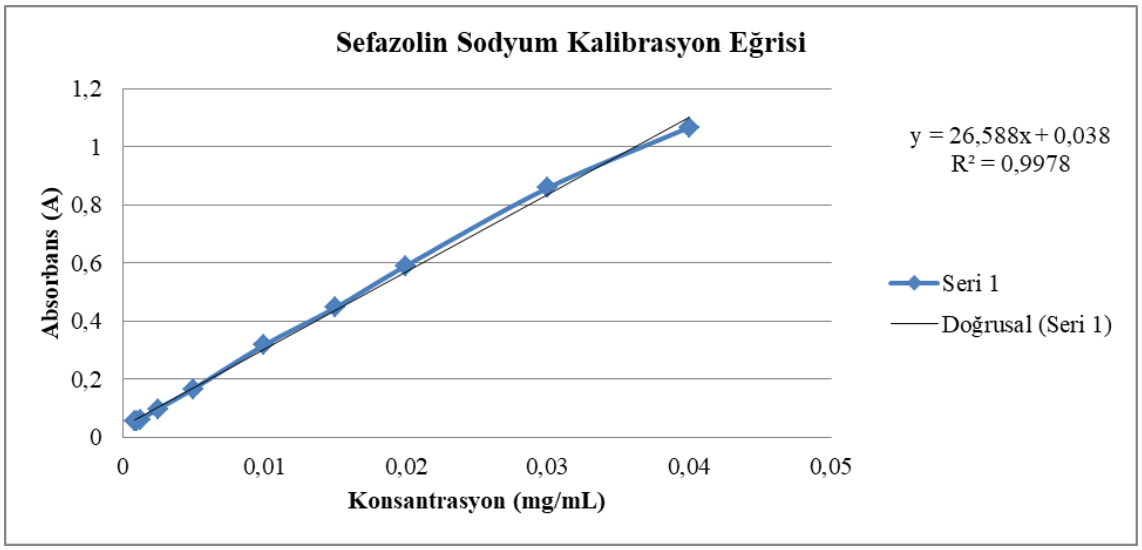
Kontrollü ilaç salma deneylerinde bir ilaç aktif maddesi olarak kullanılan sentetik vücut sıvısındaki sefazolin sodyumun kalibrasyon grafiği, UV spektrofotometresi kullanılarak konsantrasyona karşı absorbans olarak çizilmiştir.

Sefazolin sodyum, 270 nm'de karakteristik pikini verir ve bu dalga boyunda bu değerler kullanılarak kalibrasyon eğrisi üretilmiştir. Sefazolin Sodyum'un kalibrasyon eğrisini çizmek için bu konsantrasyonlardaki çözeltileri; 0; 0,04; 0,03; 0,02; 0,015; 0,01; 0,005; 0,0025; 0,00125; 0,001; 0,00083 mg / ml hazırlanmıştır ve her bir konsantrasyon için

270 nm'de absorbans değerleri okunmuştur. Tablo 3.4, her bir konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri verilmiştir. Ayrıca, bu değerlere göre, Şekil 3.1'de verilen kalibrasyon eğrisi çizilmiştir.

Çizelge 6. 3 Sefazolin sodium için kalibrasyon eğrisi değerleri

Konsantrasyon (mg/mL)	Absorbans (A)
0	0
0,04	1,068
0,03	0,859
0,02	0,591
0,015	0,446
0,01	0,318
0,005	0,167
0,0025	0,098
0,00125	0,06
0,001	0,056
0,00083	0,056



Şekil 6.5 Sefazolin Sodyum için Kalibrasyon Eğrisi (λ270)

Kalibrasyon eğrisi grafiği aşağıdaki denklemi vermektedir;

$$A_{270} = 26,588.C_{Cef\ Na} + 0,038$$

BÖLÜM 7

SONUÇLAR

Bu çalışmanın amacı HAP (hidoksiapatit), bazı salım kontrol ajanlarını ve etkin madde olarak da Sefazolin sodyum ($C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$) içeren karışımdan oluşan biyobozunur ve kontrollü salınım yapan bir tablet formüle etmek ve bu tabletlerin *in-vitro* dissolusyon ortamında salım hızını ve süresini incelemektir. İlaç salım süresi, salım kontrol ajanları olarak biyobozunur polimerler kullanılarak mümkün olduğu kadar uzun süreler hedeflenmiştir.

Öncelikli olarak farklı üretim teknikleri kullanılarak etkin madde ve yardımcı maddeler içeren tabletler hazırlandı. Kullanılan tüm yardımcı maddeler, çoğu farmasötik tabletlerde kullanılan iyi bilinen yardımcı maddelerden seçilmiştir. Çalışmalarda kullanılan tüm hammaddeler laboratuvar terazisi kullanılarak tartılmış ve karıştırılmıştır. Sefazolin sodyum ve yardımcı maddelerden oluşan karışım, tablet baskı makinesi ve hidrolik pres kullanılarak basılmış ve tablet haline getirilmiştir. Tabletlerdeki etkin maddenin salınımını incelemek için dissolusyon cihazı kullanılmış olup her bir tablet dissolusyon ortamı içeren cihaz beherlerine atılmıştır. Dissolusyon ortamı olarak bölüm 6.2'de açıklanmış olan sentetik vücut sıvısı, apparatus olarak da USP-1 (basket) kullanılmıştır. UV spektrofotometre cihazına bağlı olan dissolusyon cihazından numuneler belli zaman aralıklarında toplanıp, spektrofotometrede absorbansı ölçülmüştür. Tüm numuneler ve ölçümler belirli zaman dilimlerinde otomatik olarak yapıldığı için UV spektrofotometreli dissolusyon ekipmanının kullanımı oldukça kolaydır. Numuneleme zamanı, apparatusun dönme hızı, çalışılacak dalga boyu, çalışmanın durma süresi ve çalışma sıcaklığı gibi tüm gerekli bilgiler cihaz yazılıma girilebilmektedir.

7.1 Salım Kontrol Ajanı Olarak Metolose Kullanılarak Yapılan Çalışmalar

Bu çalışmada, hidroksiapatit ve polimer yapıdaki salım kontrol ajanı olan Metolose karışımından oluşan tabletten sefazolin sodyum salınımı araştırılmıştır. Ayrıca sefazolin sodyum salınımında tablet sertliklerinin etkisi de incelenmiştir.

İlk üç tablete baskı kuvvetinin salıma etkisinin incelenmesi için metolose eklenmiş olup diğer üç tablete metolose eklenmemiştir. Buna ek olarak, aynı toz karışımı için sıkıştırma kuvvetinin etkisi de açıkça görülebilir.

Önceki çalışmalara göre etkin madde miktarı seçilmiştir. Önceki çalışmalarda 5 mg Sulbaktam Sodyum içeren tabletler geliştirilmiştir. Bu tabletler 200 mL sentetik vücut sıvısına batırılmıştır ($C_{\text{sulbaktam sodium}}$= 0,025 mg / ml). Bu çalışmalardan yola çıkarak dissolusyon beherine 800 mL sentetik vücut sıvısı eklendiği takdirde aynı konsantrasyona erişebilmek için tablet başına 20 mg Sefazolin Sodyum düşecek şekilde karışım hazırlanıp tabletler basılmıştır. ($C_{\text{sefazolin sodium}}$= 0,025 mg / ml).

Üretim Yönteminin Tarifi

Toz karışımı hazırlamak için üretim yöntemi olarak kuru granülasyon yöntemi seçilmiştir. Kuru granülasyon yöntemi, ilaç endüstrisinde en yaygın kullanılan ve uygun maliyetli yöntemdir. Etkin madde olarak kullanılan Sefazolin Sodyum, metolose tipleri ve hidoksiapatit Tablo 4.1'de belirtilen miktarlarda laboratuvar terazisinde tartılmıştır. Tartıldıktan sonra plastik poşet içerisinde homojen bir şekilde karıştırılıp Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Mühendisliği Laboratuvarında bulunan hidrolik pres makinasında 4 ton-kuvvet; 6 ton-kuvvet ve 8 ton-kuvvet sertliklerinde basılmıştır. (1 tone-kuvvet= 10 kN)

6 farklı tablet elde edildikten sonra, çevrimiçi UV algılamalı otomatik dissolusyon ekipmanı kullanılarak salım hızları incelenmiştir. Tüm absorbans ve konsantraston değerleri Ek A'da verilmiştir.

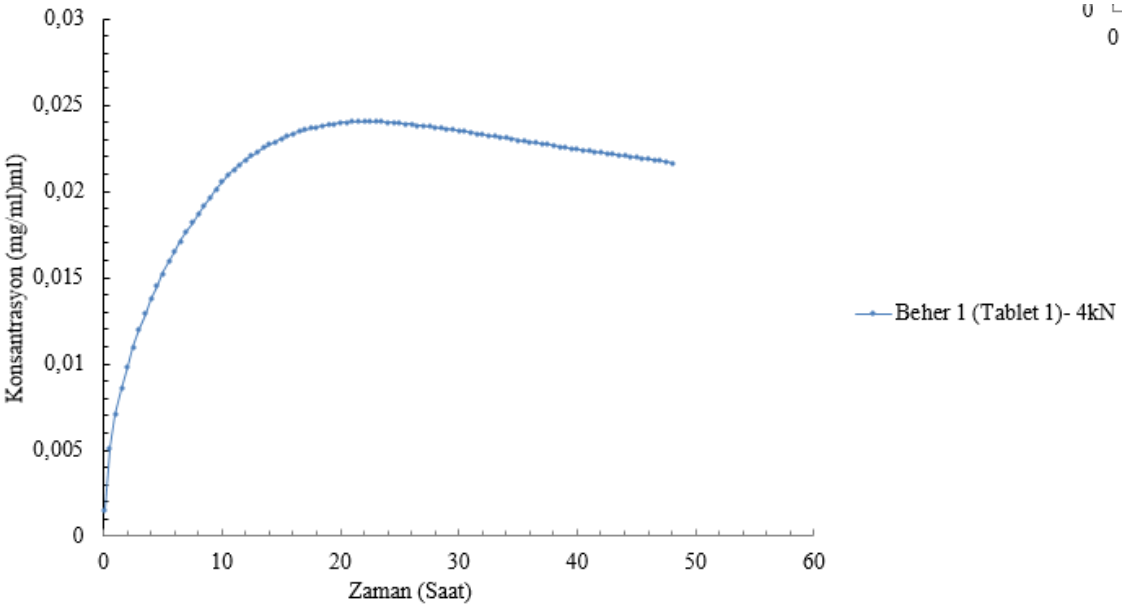
Çizelge 7. 1 Tablet formulasyonları

	Tablet 1 (Beher 1)	Tablet 2 (Beher 4)	Tablet 3 (Beher 5)	Tablet 4 (Beher 2)	Tablet 5 (Beher 3)	Tablet 6 (Beher 6)
Baskı Kuvveti / Malzemeler	4 ton-kuvvet (40kN)	6 ton-kuvvet (60kN)	8 ton-kuvvet (80kN)	4 ton-kuvvet (40kN)	6 ton-kuvvet (60kN)	8 ton-kuvvet (80kN)
Sefazolin Sodyum	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Hidroksiapatit	80 mg	80 mg	80mg	180 mg	180 mg	180 mg
Metholose 90SH	80 mg	80 mg	80 mg	N/A	N/A	N/A
Metholose 60SH	80 mg	80 mg	80 mg	N/A	N/A	N/A
Toplam Tablet Ağırlığı	260mg	260mg	260mg	360mg	360 mg	360 mg

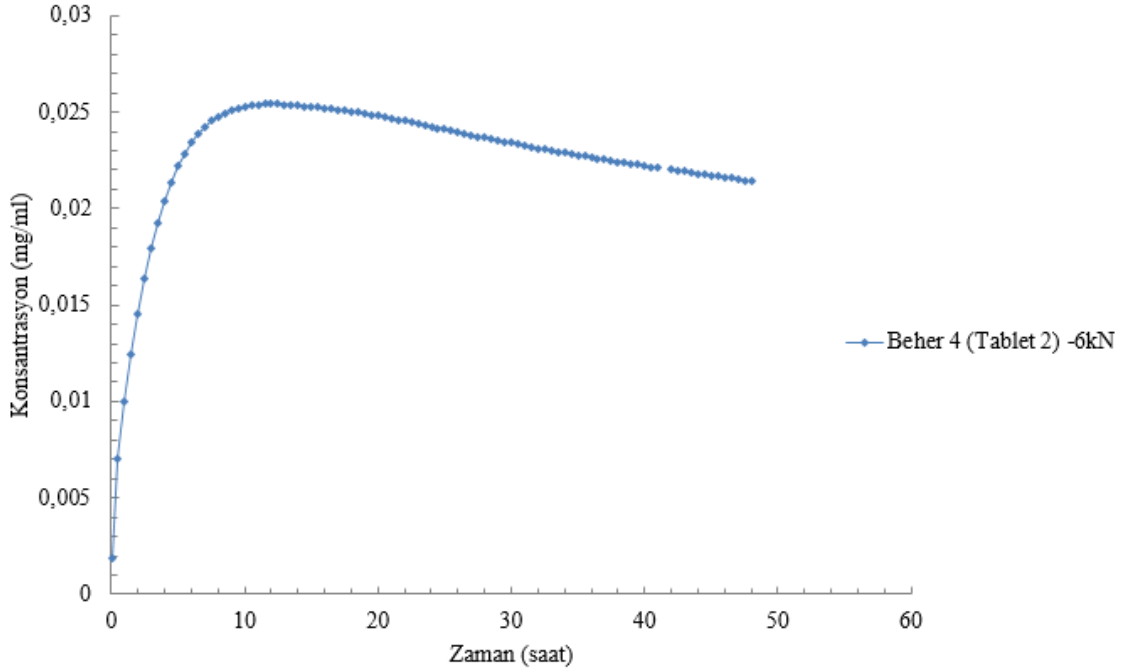
Çizelge 7. 2 Test parametreleri

Apparatus & Ekipman	USP I Apparatus (Basket); Agilent 708 DS Dissolusyon Ekipmanı
Sıcaklık	37°C±0.5
Dönme Hızı	75 rpm
Dissolution Ortamı	800 mL Sentetik Vücut Sıvısı
Dalga Boyu (UV-Vis)	270 nm

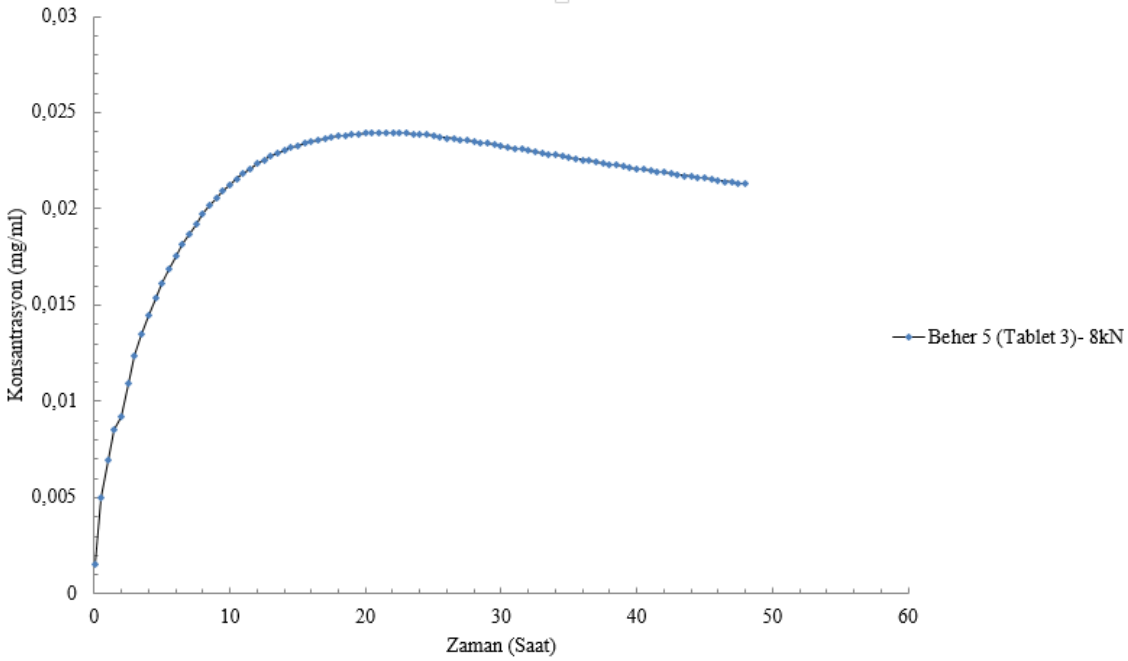
Alınan sonuçlardan çizilen grafiklerden aşağıda verilmiştir. (Bkz. Şekil 7.1 - 7.6) Grafiklerden de açıkça görüldüğü üzere; salım kontrol ajanı olarak kullanılan Metolose hammaddelerinin salım hızı üzerinde direkt etkisi gözlemlenmiştir. Şekil 7.1; Şekil 7.2 ve Şekilde 7.3'te metolose türleri varlığında farklı sertliklerde basılan tabletlerin salım grafikleri verilmiştir. Grafiklere istinaden baskı kuvvetinin salım hızı üzerinde az etkisi vardır.



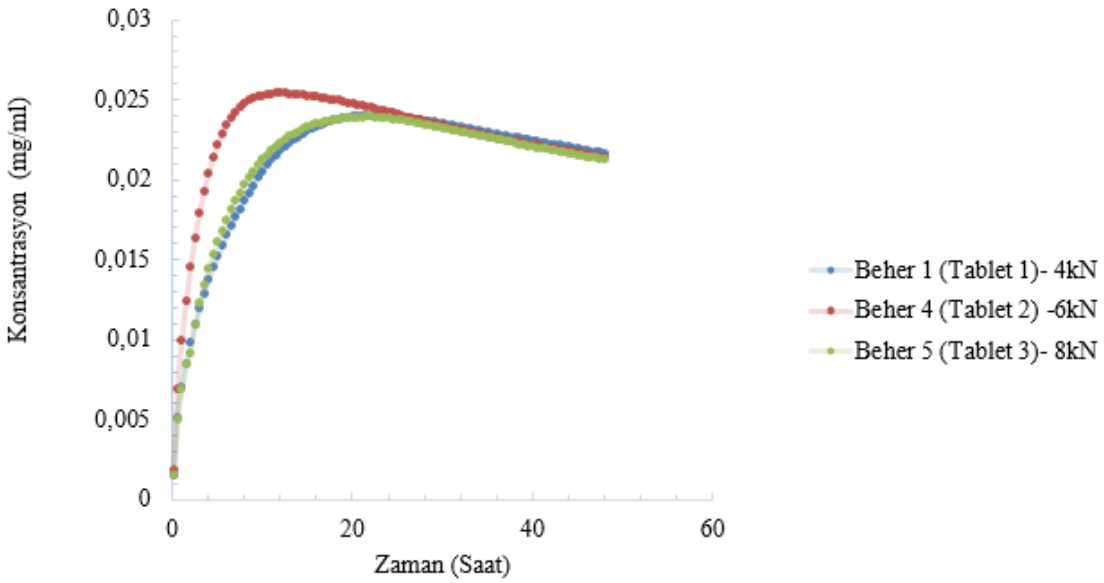
Şekil 7.1 4-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri varlığında sefazolin sodyumun salım hızı grafiği



Şekil 7.2 6-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri varlığında sefazolin sodyumun salım hızı grafiği

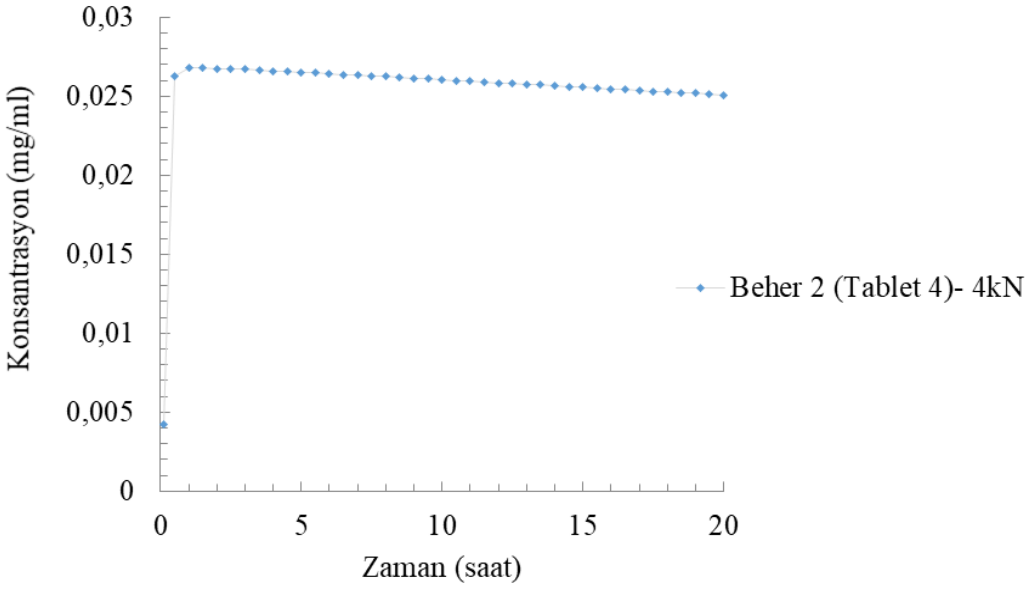


Şekil 7.3 8-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri varlığında sefazolin sodyumun salım hızı grafiği



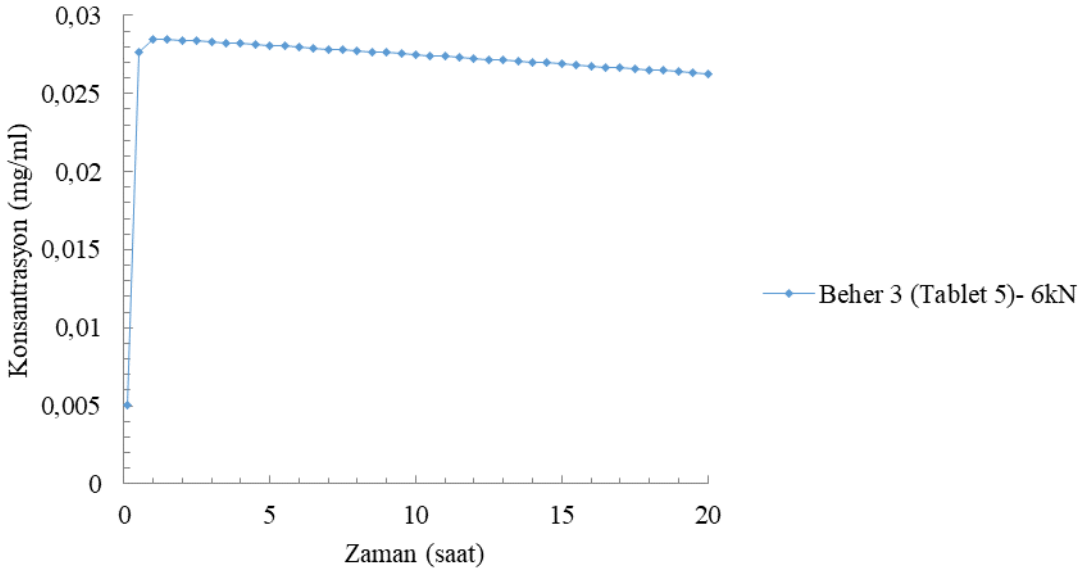
Şekil 7.4 Metolose türleri varlığında sefazolin sodyum için karşılaştırmalı salım grafiği

Şekil 7.5; Şekil 7.6 ve Şekilde 7.7'de formülasyondan metolose çıkartılıp HAP miktarı artırılmış formülasyon elde edilen tabletlerin salım profilleri verilmiştir. Salım profilleri arasında belirgin bir fark olmamakla beraber; serbest bırakma ajanlarının sıkıştırma kuvvetleri artsa bile serbest bırakma hızı üzerinden doğrudan etkili olduğuna anlamına gelmektedir. (Bkz. Şekilde 7.8)

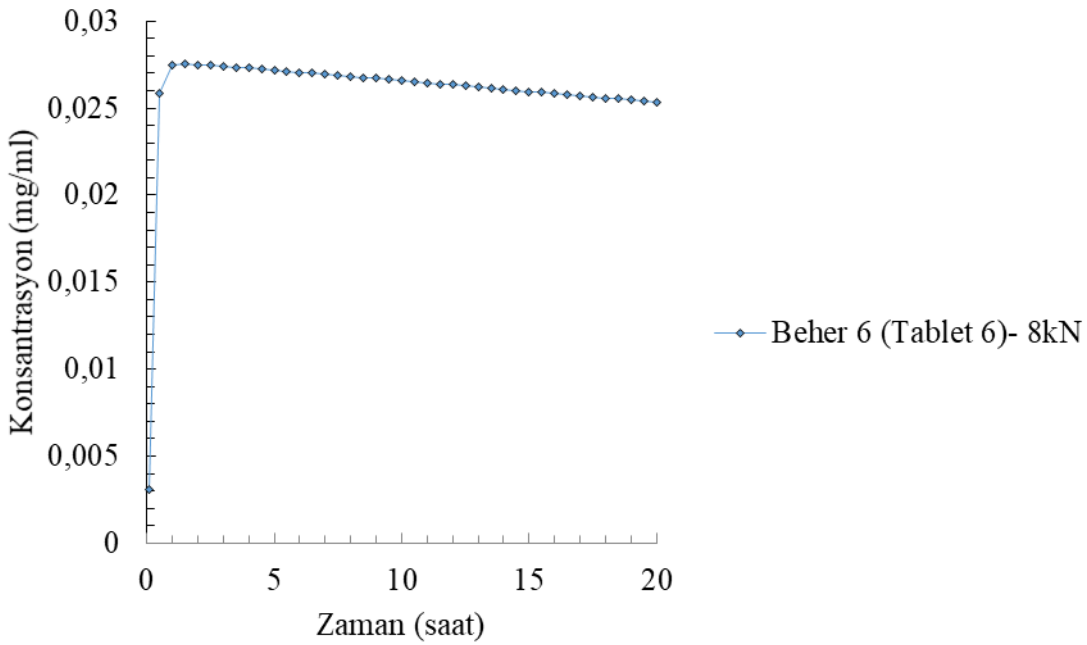


Şeki

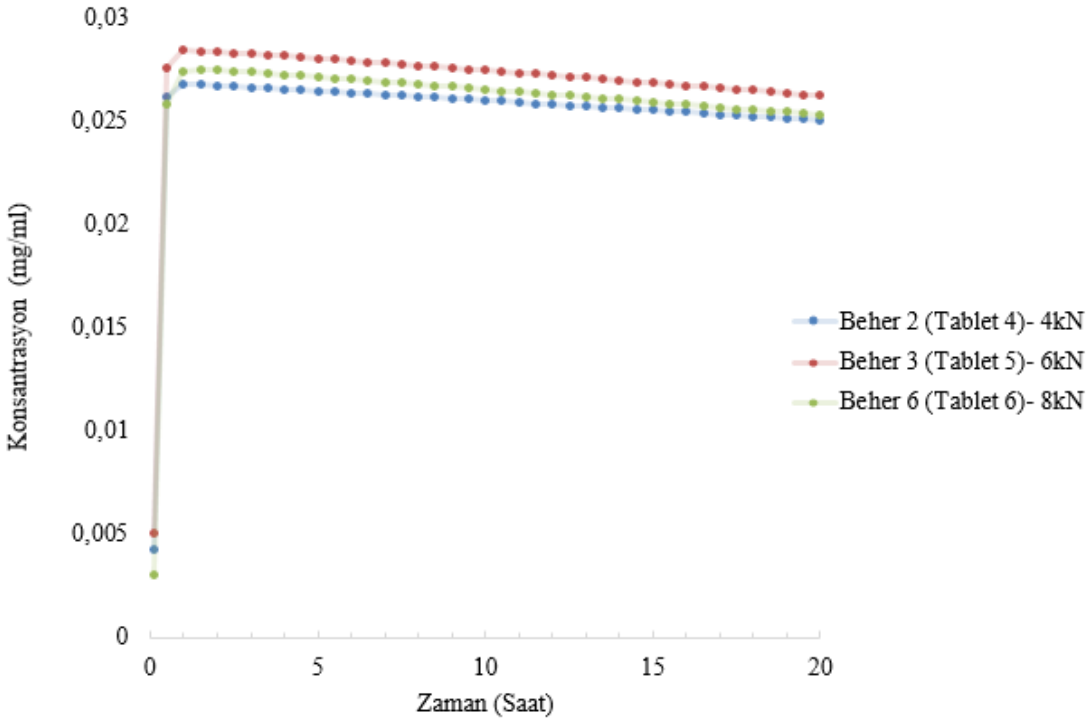
7.5 4-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri yokluğunda sefazolin sodyumun salım hızı grafiği



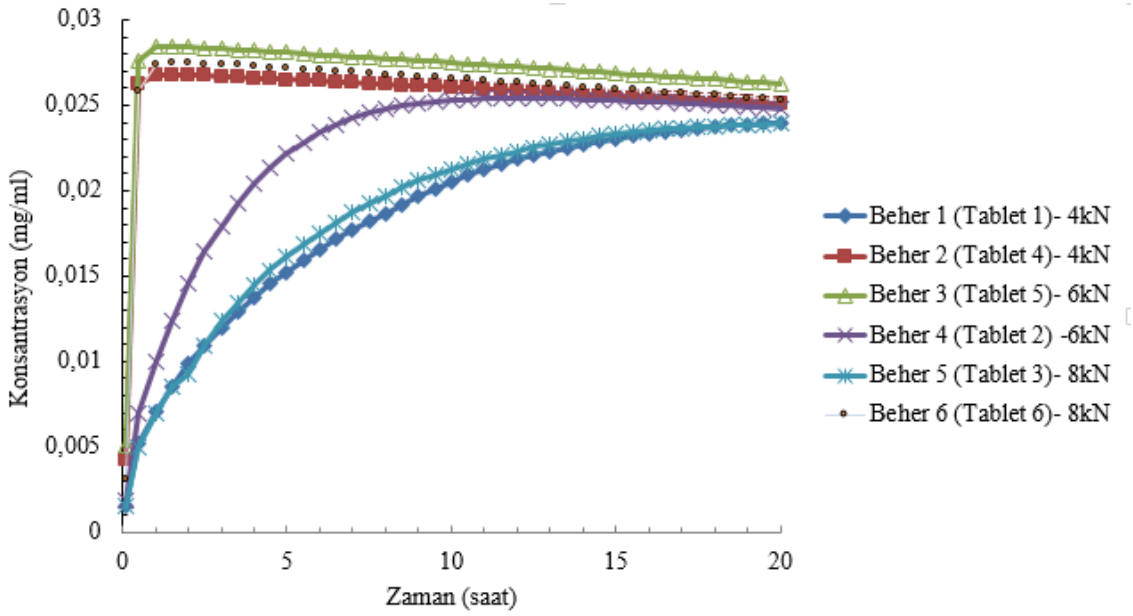
Şekil 7.6 6-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri yokluğunda sefazolin sodyumun salım hızı grafiği



Şekil 7.7 8-kN baskı kuvveti uygulayarak metolose türleri yokluğunda sefazolin sodyumun salım hızı grafiği



Şekil 7.8 Metolose yokluğunda farklı baskı kuvvetinde üretilen tabletlerin karşılaştırmalı sefazolin sodyum salım grafiği



Şekil 7.9 Farklı baskı kuvvetlerinde metolose varlığında ve yokluğunda karşılaştırmalı sefazolin sodyumun salım hızı grafiği

Şekil 7.4'te Şekil 7.8'e kıyasla görünür bir kontrollü salınım gerçekleşmiştir ve Şekil 7.4'te sefazolin sodyum daha yavaş bir şekilde salınım gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, Şekil 7.4'e göre, sıkıştırma kuvvetinin salım hızı üzerinde hafif bir etkisi olduğu görülmüştür, çünkü tablet 1 ve tablet 3 hemen hemen aynı salım profilleri göstermiştir.

Çizelge 7. 3 Metolose varlığında ve yokluğunda üretilen tabletlden % ilaç salım miktarları

Zaman (saat)	**% İlaç Salım Miktarları**					
	Beher 1 (Tablet 1)- 4kN	**Beher 2 (Tablet 4)- 4kN**	**Beher 3 (Tablet 5)- 6kN**	**Beher 4 (Tablet 2) -6kN**	**Beher 5 (Tablet 3)- 8kN**	**Beher 6 (Tablet 6)- 8kN**
1	28,22	107,25	113,81	40,06	27,92	109,80
5	60,96	106,05	112,34	88,73	64,64	108,71
10	82,23	104,21	110,01	101,17	85,06	106,32
20	95,97	100,35	105,15	99,20	95,71	101,43
30	94,09	96,06	100,36	93,62	93,03	96,60
40	89,86	91,89	95,91	88,86	88,35	92,04
48	86,68	88,98	92,63	85,70	85,15	90,65

7.1.1 Hidroksiapatit Varlığında Mikrokristalin Selülözün Sefazolin Sodyum Salımına Etkisi

Önceki çalışmaya kıyasla, formülasyona mikrokristalin selüloz de eklenmiştir. Ayrıca bu çalışmada hidroksiapatitin salınım etkisi de araştırılmıştır.

Mikrokristalin selüloz, ilaç endüstrisinde, öncelikli olarak, hem ıslak granülasyon hem de doğrudan sıkıştırma işlemlerinde; oral tablet ve kapsül formülasyonlarında yaygın olarak bağlayıcı / seyreltici olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada mikrokristalin selüloz etkin maddenin salım süresini uzatmak için bağlayıcı olarak kullanılmıştır.

Çizelge 7. 4 Test parametreleri

Aparat & Ekipman	USP I Apparatus (Basket); Agilent 708 DS Dissolusyon Ekipmanı
Sıcaklık	37°C±0.5
Dönme Hızı	75 rpm
Dissolution Ortamı	800 mL Sentetik Vücut Sıvısı
Dalga Boyu (UV-Vis)	270 nm

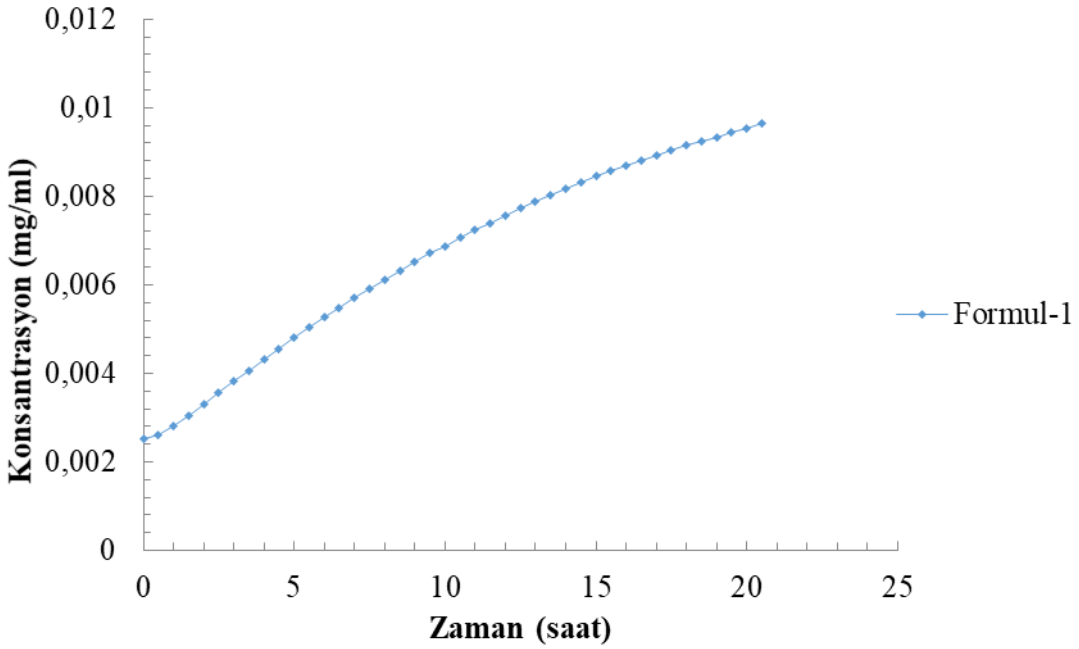
Üretim Yönetmi Tarifi

Tabletler kuru granülasyon yöntemi ile üretilmiştir. Tüm yardımcı maddeler laboratuvar terazisinde tartıldıktan sonra plastik bir poşette 5 dakika homojen karışım elde edilene kadar karıştırılmıştır. Deva Holding A.Ş.'nin Ar-Ge Departmanındaki Riva / Piccola Tablet Baskı Makinası kullanılarak 220 N sertliğinde tabletler basılmıştır.

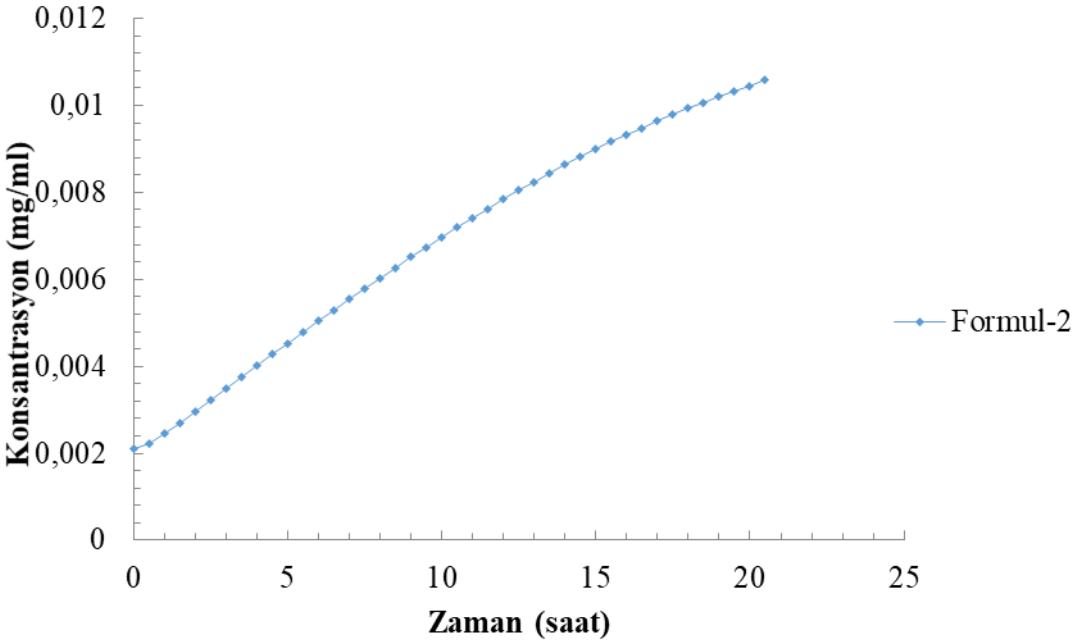
Çizelge 7. 5 Mikrokristalin selüloz içeren tablet formülasyonları

Malzemeler	Beher- 1	Beher- 2	Beher- 3	Beher- 4
	Formül 1		Formül 2	
Sefazolin sodyum	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Mikrokristalin selüloz	70 mg	70 mg	70 mg	70 mg
Hidroksiapatit (HAP)	80 mg	80 mg	U/Y	U/Y
Metolose 90 S	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Metolose 60 S	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Toplam Tablet Ağırlığı	330 mg		250 mg	

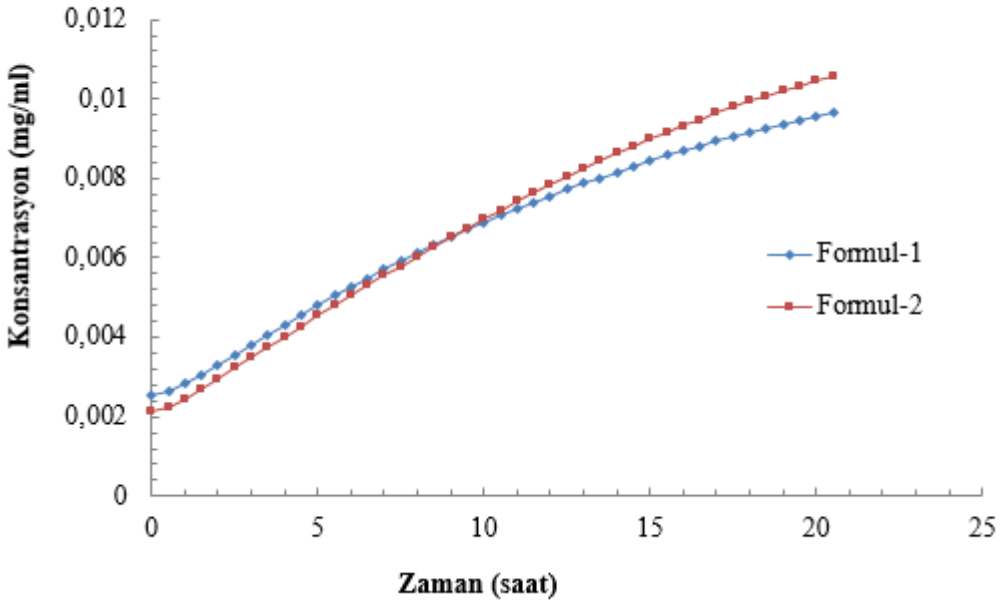
Daha sonra tabletler dissolusyon beherlerine atılmıştır. Analiz edilerek absorbans değerleri, bölüm 6.2'de verilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak konsantrasyon değerlerine dönüştürülmüştür. Elde edilen değerlere istinaden Şekil 7.10, Şekil 7.11 ve Şekil 7.12 çizildi. Grafikler, Formül 1'deki Beher 1 ve Beher 2'nin ortalama değerleri ile Formül 2'deki Beher 3 ve Beher 4'ün ortalama değerleri kullanılarak çizilmiştir. Tüm değeler Ek – A'da verilmiştir.



Şekil 7.10 Hidroksiapatit kullanılarak sefazolin Sodyum salımında mikrokristalin sodyum etkisi



Şekil 7.11 Hidroksiapatit kullanılmayarak sefazolin sodyum salımında mikrokristalin sodyum etkisi



Şekil 7.12 Formul-1 ve Formul-2 için karşılaştırmalı grafiği

Çizelge 7. 6 Hidroksiapatit kullanılan tabletlerde %ilaç salım miktarları

Zaman (saat)	% ilaç salım miktarları	
	Formül-1	Formül-2
1,0	11,29	9,80
5,0	19,23	18,14
10,0	27,48	27,86
15,0	33,81	35,98
20,5	38,61	42,37

Şekil 7.12'te verilen serbest bırakma hızı grafiğine göre; içinde hidroksiapatit bulunan formülasyon 2, yaklaşık 20 saat boyunca formülasyon 1 ile karşılaştırıldığında biraz daha yavaş salım hızı gösterir. 20,5 saat sonunda formülasyon 1 %38,61 oranında sefazolin sodyum salımı gerçekleştirken; formülasyon 2 %42,87 oranında salım gerçekleştirmiştir. Salım profili olarak karşılaştırıldığında benzer profiller sergilemişlerdir.

7.2 Farklı Üretim Yöntemleri Kullanılarak Yapılan Çalışmalar

7.2.1 Kuru Granülasyon Yöntemiyle Üretilen ve HPMC K4M Kullanılan Formülasyon Denemesi

Bu çalışmada, literatür araştırması neticesinde hedef sefazolin sodium konsatrasyonu 70mg/mL olduğu bulunmuştur. (Zeller, et al., 2009). Buradan yola çıkarak, etkin madde olarak sefazolin sodyum miktarının, tablet başına 70 mg olduğu belirlenirken, 1000 mL'lik bir çözülme kabına batırıldığında nihai konsantrasyon, 70 mg / mL olacaktır.

Etkin maddenin potensine göre; tartılan miktar 73,3 mg olmalıdır. Sebebi aşağıdaki hesaplamada verilmiştir.

$M_{A,\ Cef\ Na}$=476,5 mg/ mol; $M_{A,\ Na}$=23 mg/ mol;

$M_{A,\ Cef}$= $M_{A,\ Cef\ Na}$ - $M_{A,\ Na}$ =453,5 mg/ mol

$73,3mg\left(\frac{453,5g/mol}{476,5g/mol}\right)=69,8mg$ (Yaklaşık olarak 70 mg alınmıştır.)

Çizelge 7. 7 Birim formül

Malzeme	**Miktar (mg)**	**Fonksiyonu**
Sefazolin Sodyum	73.3*	Etkin Madde
Hidroksiapatit	80	Dolgu/ Salım Kontrol ajanı
Hidroksipropilmetilselüloz K4M (HPMC K4M)	10	Polimer/Bağlayıcı/Salım Kontrol Ajanı
Mikrokristalin Selüloz	165	Suspende edici ajan
Magnesium Stearate	1.62	Kaydırıcı
Toplam Tablet Ağırlığı	**330.0mg**	**--**

*73.3 mg Sefazolin Sodyum, 70.0 mg Sefazolin'e eşdeğerdir. (Rx Media Pharma, Cefazolin Sodium, 2015)

Çizelge 7. 8 Test parametreleri

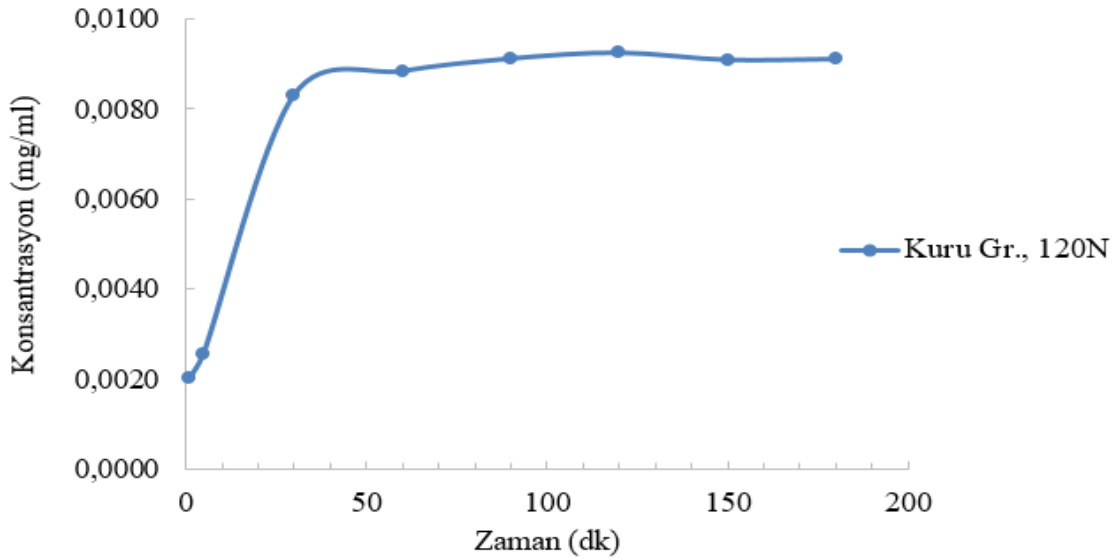
Aparat & Ekipman	USP I Apparatus (Basket); Agilent 708 DS Dissolusyon Ekipmanı
Sıcaklık	37°C±0.5
Dönme Hızı	75 rpm
Dissolution Ortamı	1000 mL Sentetik Vücut Sıvısı
Dalga Boyu (UV-Vis)	270 nm

Üretim Yöntemi Tarifi

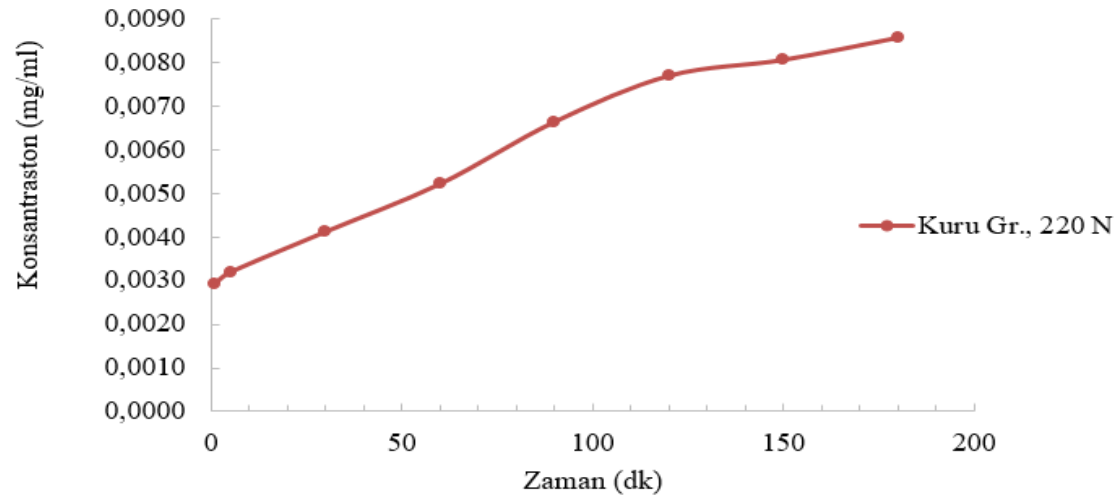
Çizelge 7.7'da verilen malzemeler ayrı ayrı tartıldı ve plastik bir torba içinde homojen olarak karıştırılmıştır (magnezyum stearat hariç tutlarak karıştırılmıştır).

Tablet baskı işleminden önce, toz karışımına magnezyum stearat eklendi ve karıştırıldı. Magnezyum stearatın eklenme amacı tozun basım zımbalarına yapışmasını önlemek içindir. Tüm formülasyonlarda magnezyum stearat kaydırıcı olarak kullanılmasının nedeni budur. Tabletler iki farklı sertlikte olmak üzere; 120 N ve 220 N ile basıldı. Bu değerler, bu toz için tablet baskı makinesi için en düşük ve en yüksek baskı

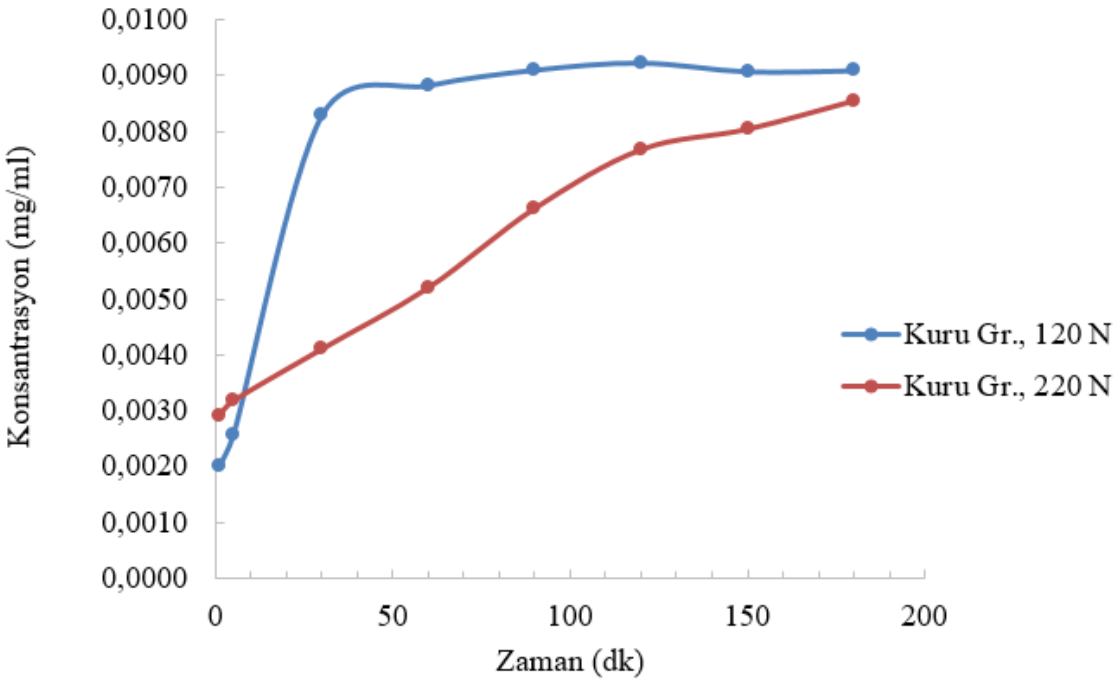
kuvvetleridir. Bu değerlerin altında ve üstünde, tabletler çatlıyor veya kolaylıkla parçalanma eğilimi gösteriyor. Daha sonra tabletler analizlenmek üzere dissolusyon beherlerine atıldı ve yaklaşık 200 dakika boyunca belirli aralıkla absorbans değerleri kaydedildi. Değerler Ek-A verilmiştir. Absorbans değerleri Bölüm 6.5'teki kalibrasyon eğrisi kullanılarak konsantrasyon değerlerine dönüştürülmüştür. Konsantrasyona zaman grafiği ise aşağıda verilmiştir.



Şekil 7.13 Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen ve 120N baskı kuvvetiyle basılmış tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği



Şekil 7.14 Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen ve 220N baskı kuvvetiyle basılmış tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği



Şekil 7.15 Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen ve farklı baskı kuvvetiyle basılan tabletlerdeki karşılaştırmalı sefazolin sodyum salım grafiği

Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerde yüksek baskı kuvvetinde (220N) basılan tabletler düşük baskı kuvvetinde basılan tabletlere kıyasla daha yavaş ve kontrollü bir salım profili sergilemiştir.

Çizelge 7. 9 Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerdeki % ilaç salımı

Tablet Üretim Yöntemi	**% İlaç Salımı**							
	1.dk	**5.dk**	**30.dk**	**60.dk**	**90.dk**	**120.dk**	**150.dk**	**180.dk**
Kuru Granülasyon (120N)	2,86	3,66	11,86	12,61	13,01	13,19	12,97	13,00
Kuru Granülasyon (220N)	4,17	4,55	5,87	7,44	9,47	10,97	11,50	12,22

7.2.2 Yaş Granülasyon Yöntemiyle Üretilen ve HPMC K4M Kullanılan Formülasyon Denemesi

Çizelge 7. 10 Birim formül

Malzeme	**Miktar(mg)**	**Fonksiyon**
Sefazolin Sodium	73.3*	Etkin Madde
Hidroksiapatit	80	Dolgu/Salım Ajanı
Hidroksipropilmetilselüloz K4M (HPMC K4M)	10	Polimer/Bağlayıcı/ Salım Ajanı
Mikrokristalin Selüloz	165	Suspende edici ajan
Magnesium Stearate	1.62	Kaydırıcı
Toplam Tablet Ağırlığı	**329.92 mg**	**--**

*73.3 mg Cefazolin Sodyum, 70.0 mg Cefazolin'e eşdeğerdir (Rx Media Pharma, Cefazolin Sodium, 2015)

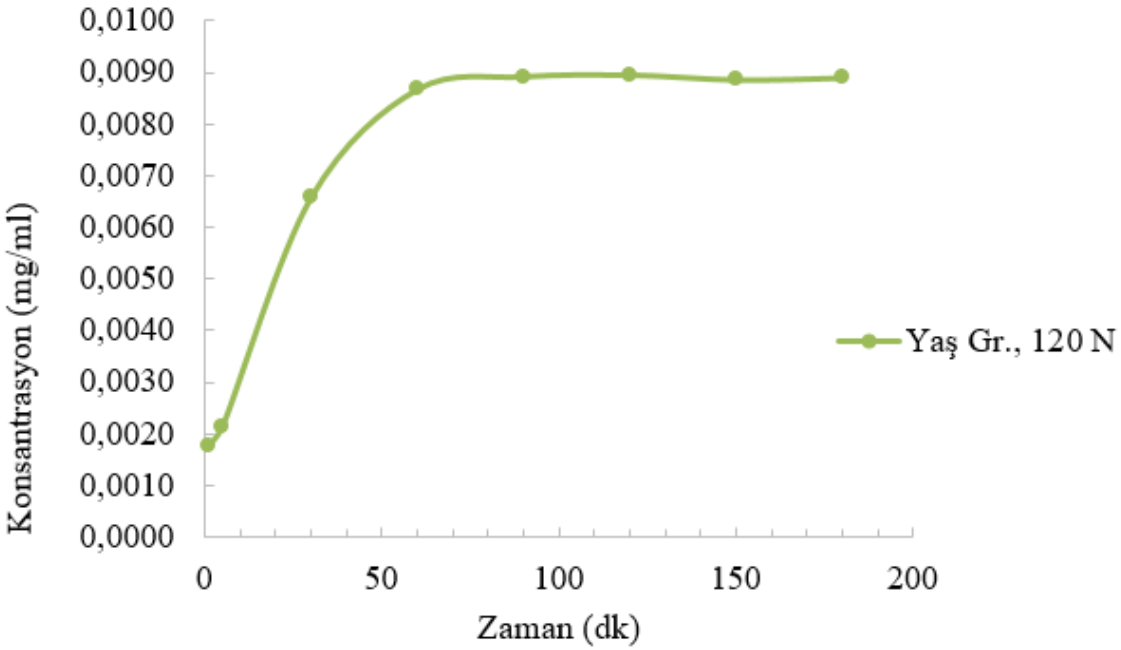
Üretim Yöntemi Tarifi

Çizelge 7.10'da verilen malzemeler ayrı ayrı tartıldı ve 5 dakika boyunca yüksek kesmeli karıştırıcı granulator içerisinde homojen olarak karıştırıldı. (magnezyum stearat hariç tutlarak karıştırılmıştır).

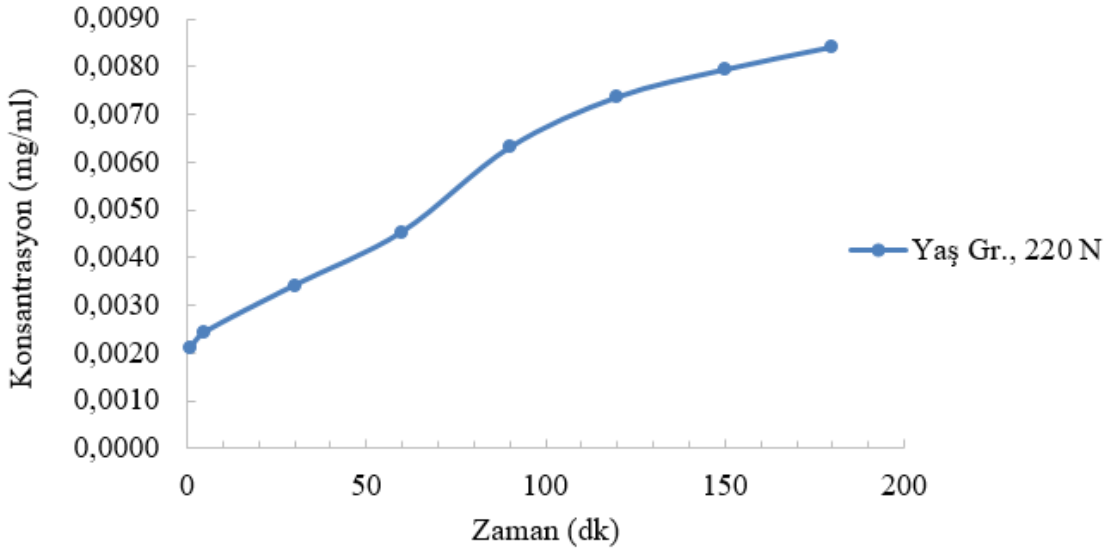
Karışım devam ettikçe, karışıma yavaş yavaş yaklaşık 20 mL su eklendi ve granülatörde tekrar 5 dakika karıştırıldı.

Daha sonra toz karışım fırın tepsilerine serildi ve 50 ° C'de 2 dakika kurutuldu.

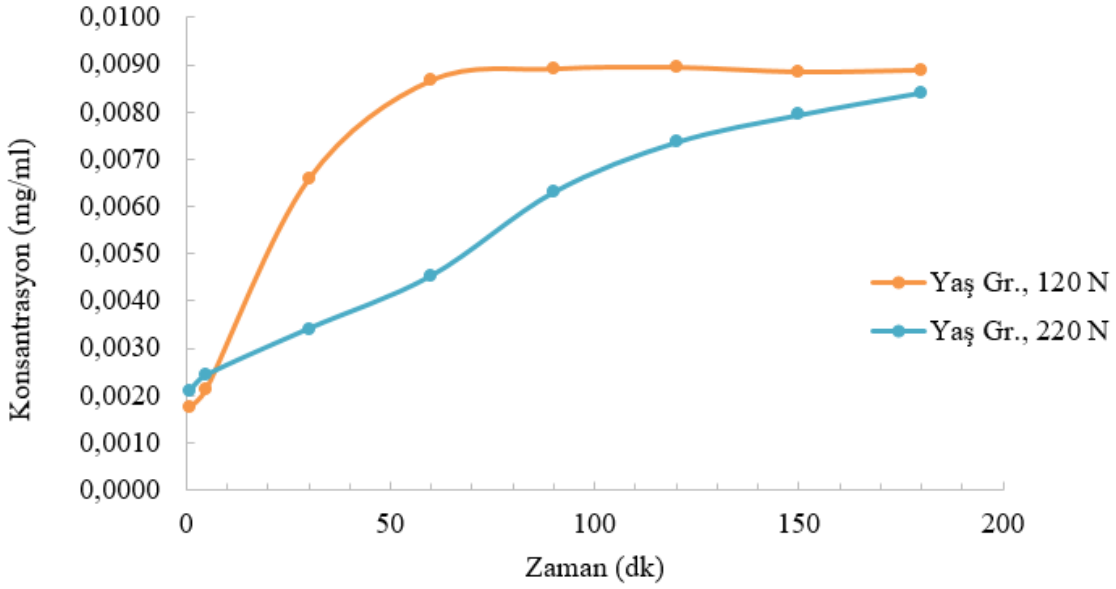
Kurutulan granüller homojen parçacık büyüklüğü sağlamak için 1 mm elek ile elendi. Tablet baskı işlemine geçmeden önce, toz karışımına magnezyum stearat eklendi ve karıştırıldı. Tabletler, 120 N ve 220 N sertlikte basıldı. Daha sonra tabletler analizlenmek üzere dissolusyon beherlerine atıldı ve Çizelge 7.7'daki test parametreleri kullanılarak yaklaşık 200 dakika boyunca belirli aralıkla absorbans değerleri kaydedildi. Değerler Ek-A'da verilmiştir. Absorbans değerleri bölüm 6.5'teki kalibrasyon eğrisi kullanılarak konsantrasyon değerlerine dönüştürülmüştür. Konsantrasyona zaman grafiği ise aşağıda verilmiştir.



Şekil 7.16 Yaş granülasyon yöntemiyle üretilen ve 120N baskı kuvvetiyle basılmış tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği



Şekil 7.17 Yaş granülasyon yöntemiyle üretilen ve 220N baskı kuvvetiyle basılmış tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği

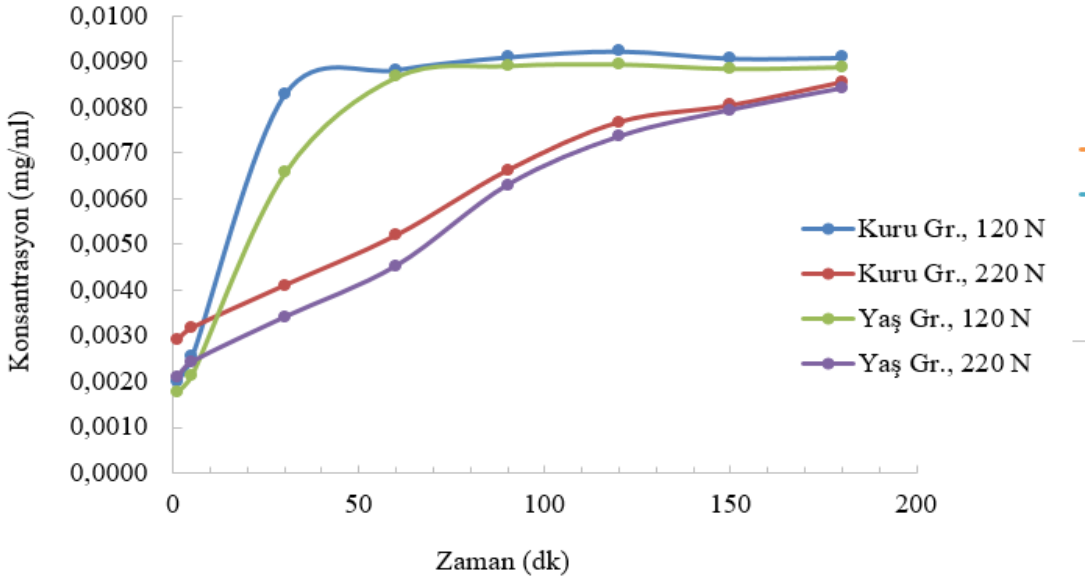


Şekil 7.18 Yaş Granülasyon yöntemiyle üretilen ve farklı baskı kuvvetiyle basılan tabletlerdeki karşılaştırmalı sefazolin sodyum salım grafiği

Çizelge 7. 11 Yaş granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerden % ilaç salımı

Tablet Üretim Yöntemi	**% İlaç Salımı**							
	1.dk	**5.dk**	**30.dk**	**60.dk**	**90.dk**	**120.dk**	**150.dk**	**180.dk**
Yaş Granülasyon (120N)	2,52	3,06	9,39	12,39	12,74	12,79	12,65	12,71
Yaş Granülasyon (220N)	2,98	3,47	4,87	6,48	9,01	10,52	11,35	12,02

Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerde yüksek baskı kuvvetinde (220N) basılan tabletler düşük baskı kuvvetinde basılan tabletlere kıyasla daha yavaş ve kontrollü bir salım profili sergilemiştir. (Bkz Şekil 7.15). Aynı yorumu yaş granülasyon yöntemiyle üretilen tabletler için de yapılabilir; yüksek baskı kuvvetinde basılan tableter daha yavaş ve kontrollü salım profili sergilemiştir (Bkz Şekil 7.18). Karşılaştırmalı salım profilinin gösterildiği Şekil 7.19'da da görüleceği üzere, iki üretim yönteminde de yüksek baskı kuvvetiyle basılan tabletler en uzun salımı gerçekleştirmiştir.



Şekil 7.19 Yaş/kuru granülasyon yöntemiyle üretilen ve farklı baskı kuvvetiyle basılan tabletlerdeki sefazolin sodyum için karşılaştırmalı salım grafiği

7.2.3 Salım Kontrol Ajanının (HPMC K4M) Miktarı Arttırılarak ve Kuru/Islak Granülasyon Yöntemleri Kullanılarak Yapılan Formülasyon Denemesi

Bir önceki çalışmada, grafikten gözlemlendiği üzere 220 N sertliğinde basılmış ıslak ve kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletler diğerlerinden daha uzun salım hızına sahiptir. Bu nedenle salım süresini artırmak için, bu çalışmada salım kontrol ajanının miktarı arttırılmış olup yine iki farklı üretim yöntemiyle üretilmiş olan tabletler basılmış ve analiz edilmiştir.

Çizelge 7. 12 Birim Formül

Malzemeler	**Miktar (mg)**	**Fonksiyon**
Sefazolin Sodium	73.3*	Etkin Madde
Hidroksiapatit	80.0	Dolgu/Salım Ajanı
Hidroksipropilmetilselüloz K4M (HPMC K4M)	50.0	Polimer/Bağlayıcı/ Salım Ajanı
Mikrokristalin Selüloz	165.0	Suspende edici ajan
Magnezyum Stearat	1.62	Kaydırıcı
Toplam Tablet Ağırlığı	369,92 mg	--

*73.3 mg Cefazolin Sodyum, 70.0 mg Cefazolin'e eşdeğerdir. (Rx Media Pharma, Cefazolin Sodium, 2015)

Kuru Granülasyon yöntemi için üretim yöntemi tarifi

Çizelge 7.12'de verilen malzemeler ayrı ayrı tartıldı ve plastik bir torbada (magnezyum stearat hariç tutularak karıştırıldı) homojen olarak 5 dakika karıştırıldı.

Tablet baskı işleminden önce, toz karışımına magnezyum stearat eklendi ve karıştırıldı. Tozun zımbalara yapışmasını önlemek için karışıma magnezyum stearat eklenir. Sonrasında, tabletler 220 N sertliğinde basıldı.

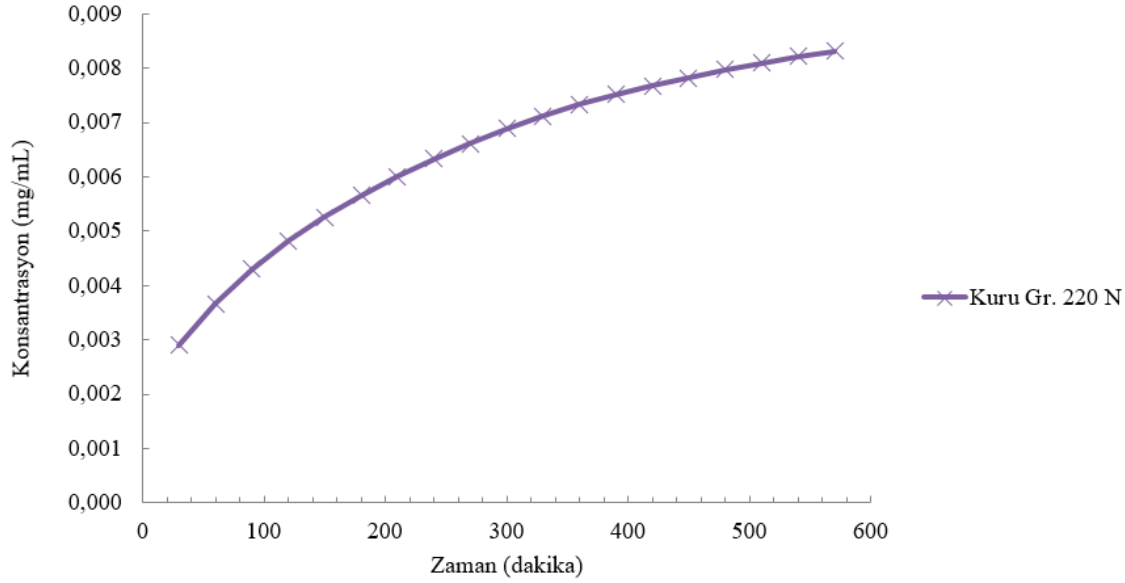
Yaş Granülasyon yöntemi için üretim yöntemi tarifi

Çizelge 7.12'de verilen malzemeler ayrı ayrı tartıldı ve 5 dakika boyunca yüksek kesmeli granülatörde homojen olarak karıştırıldı. (Magnezyum stearat hariç tutularak karıştırıldı).

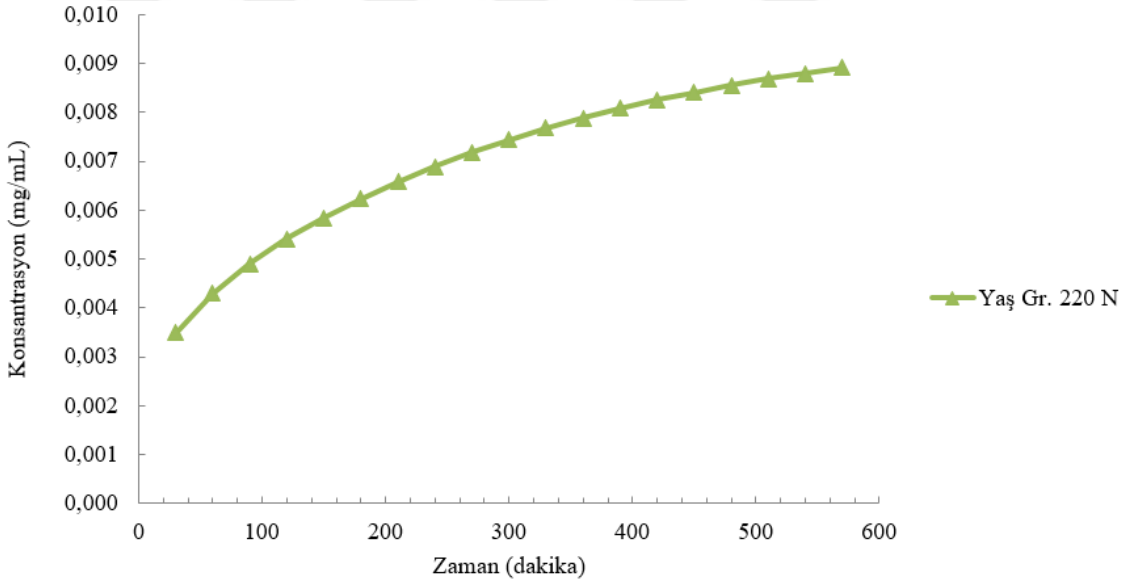
Karışım devam ettikçe, karışıma yaklaşık 20 mL su eklendi ve tekrar 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra toz karışım fırın tepsilerine serildi ve 2 dakika 50° C'de kurutuldu.

Kurutulan granüller homojen parçacık büyüklüğü sağlamak için 1 mm elek ile elendi. Tablet baskı işleminden önce, toz karışımına magnezyum stearat eklendi ve karıştırıldı. Tabletler, 220 N sertlikte basıldı.

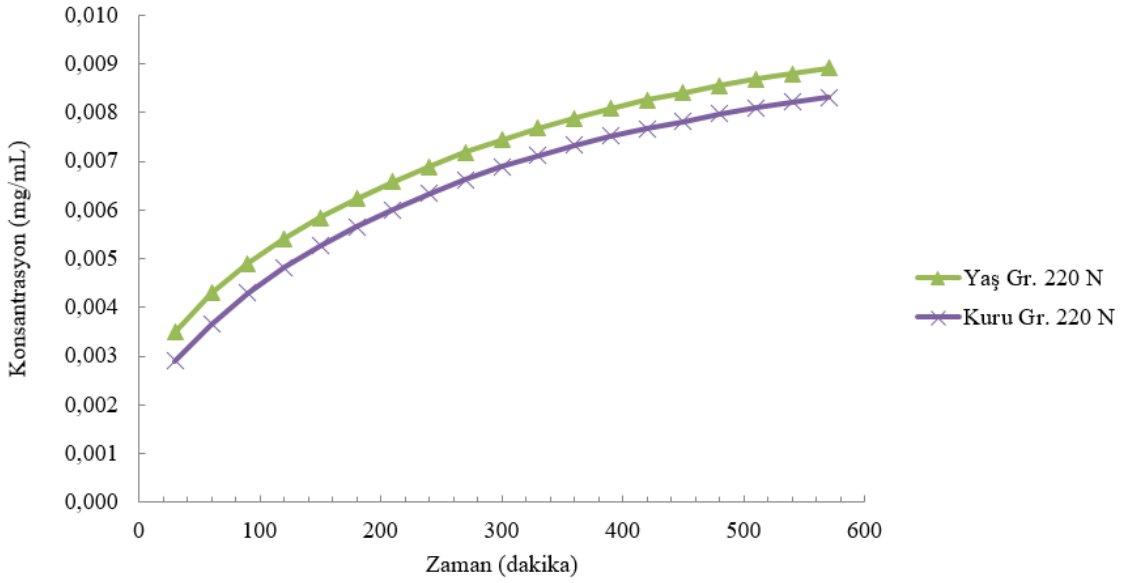
Daha sonra tabletler analizlenmek üzere dissolusyon beherlerine atıldı ve Çizelge 7.8'deki test parametreleri kullanılarak yaklaşık 570 dakika boyunca belirli aralıkla absorbans değerleri kaydedildi. Değerler Ek-A'da verilmiştir ve absorbans değerleri, bölüm 6.5'te verilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak konsantrasyon değerlerine dönüştürülmüştür. Çizilen grafikler aşağıda verilmiştir;



Şekil 7.20 HPMC K4M miktarının arttılarak kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği



Şekil 7.21 HPMC K4M miktarının arttılarak yaş granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği



Şekil 7.22 HPMC K4M miktarının arttılarak yaş ve kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum karşılaştırmalı salım grafiği

570 dakika boyunca yaş granülasyon yöntemiyle üretilen tabletten %12.73 sefazolin sodyum salımı gerçekleşmiş olup, kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletten %11.88 sefazolin sodyum salımı gerçekleşmiştir. Şekil 7.22'de verilen karşılaştırmalı salım profili incelendiğinde kuru granülasyona biraz daha yavaş salım profili gerçekleştirmiş olsa da iki üretim yöntemi benzer salım profili sergilemiştir.

Çizelge 7. 13 220 N sertlikte basılan; yaş ve kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerden %ilaç salım miktarları

Dakika	**Yaş Granülasyon, 220 N (% İlaç Salım miktarı)**	**Kuru Granülasyon, 220 N (% İlaç Salım miktarı)**
30	4,99	4,14
60	6,15	5,23
90	7,01	6,14
120	7,73	6,90
150	8,35	7,52
180	8,90	8,08
210	9,39	8,58
240	9,85	9,05
270	10,25	9,45
300	10,63	9,83
330	10,97	10,16
360	11,27	10,48
390	11,54	10,74
420	11,79	10,96
450	12,00	11,17

Çizelge 7. 14 220 N sertlikte basılan; yaş ve kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerden %ilaç salım miktarları (devam)

Dakika	Yaş Granülasyon, 220 N (% İlaç Salım miktarı)	Kuru Granülasyon, 220 N (% İlaç Salım miktarı)
480	12,21	11,39
510	12,40	11,57
540	12,57	11,73
570	12,73	11,88

7.3 Farklı Salım Polimerleri Kullanılarak Yapılmış Çalışmalar

Daha önceki çalışmalara istinaden yaş granülasyon yöntemiyle üretilen tabletler daha uzun salım grafikleri sergilemiştir. Bu nedenle salım kontrol polimerleriyle olan çalışmalar yaş granülasyon yöntemiyle üretilmiş ve salım kontrol polimerlerinin miktarı arttırılmıştır. Formülasyona ait birim formül Çizelge 7.14'de verilmiştir.

Çizelge 7. 15 Birim Formül

Malzemeler	Miktar (mg)	Fnoksiyon
Sefazolin Sodium	73.3*	Etkin Madde
Hidroksiapatit (HAP)	80	Dolgu/Salım Ajanı
Salım kontrol ajanı**	60.0	Polimer/Bağlayıcı/ Salım Ajanı
Mikrokristalin Selüloz	165.0	Suspende edici ajan
Magnezyum Stearat	1.62	Kaydırıcı
Toplam Tablet Ağırlığı	**379.92 mg**	**--**

*73.3 mg Cefazolin Sodyum, 70.0 mg Cefazolin'e eşdeğerdir (Rx Media Pharma, Cefazolin Sodium, 2015)

** HPMC K4M, HPMC K100M, HPC-H (High viscosity grade of Hydroxypropyl cellulose)

Üretim Yöntemi tarifi

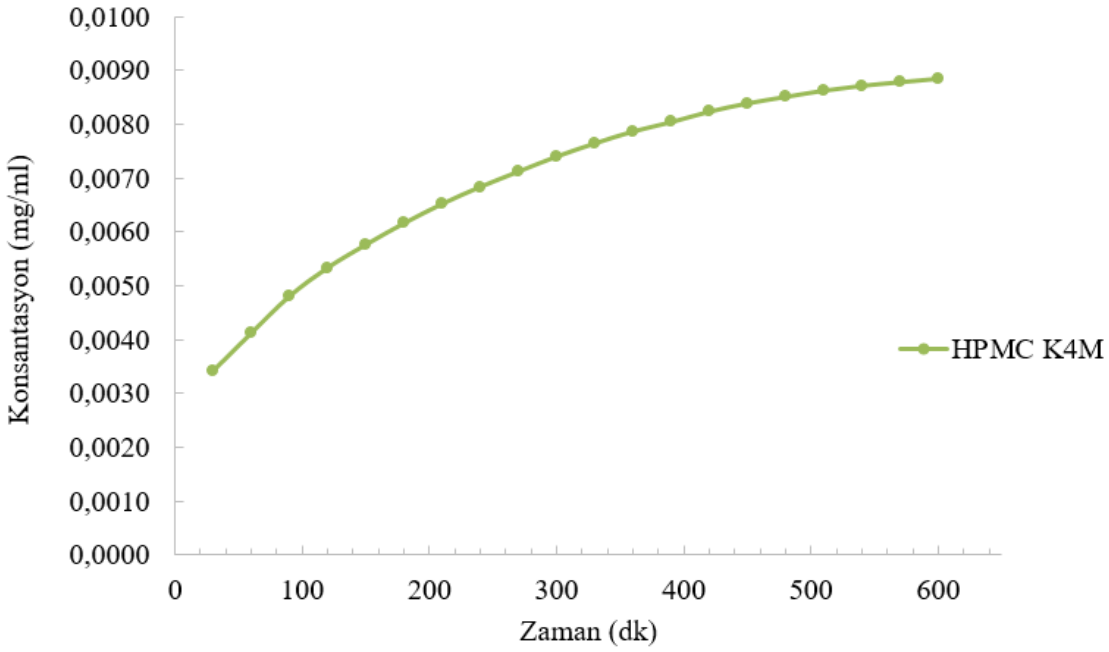
Çizelge 7.14'te verilen malzemeler ayrı ayrı tartıldı ve 5 dakika boyunca bir yüksek kesmeli granülatörde homojen olarak karıştırıldı. (Magnezyum stearat hariç tutularak karıştırıldı).

Karışım devam ettikçe, karışıma yaklaşık 20 mL su eklendi ve tekrar 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra toz karışım fırın tepsilerine kondu ve 2 dakika 50 ° C'de kurutuldu.

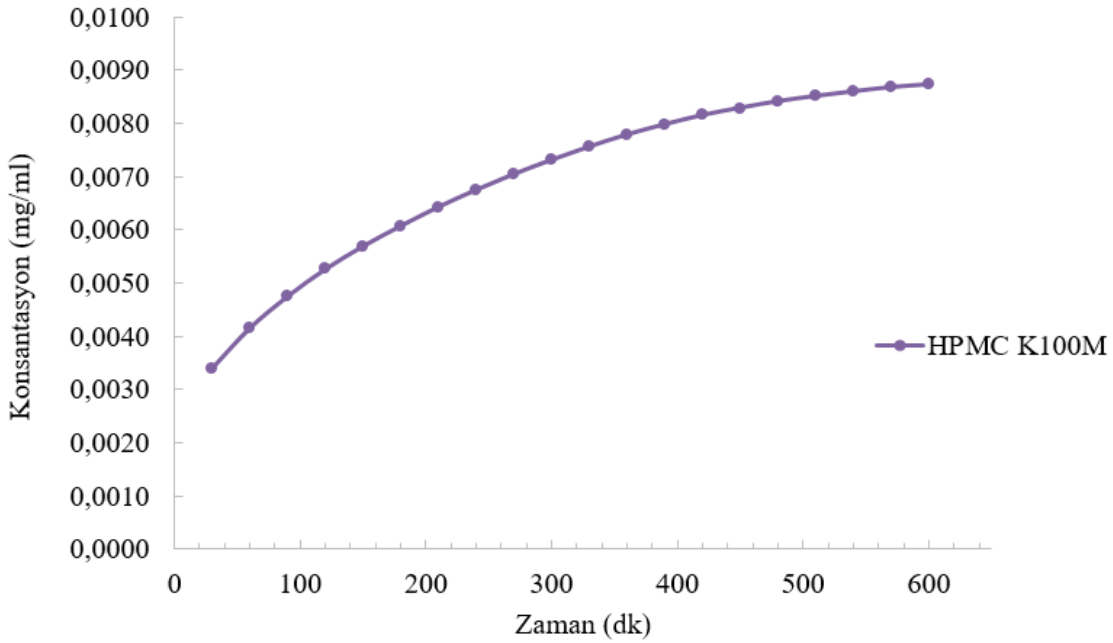
Kurutulan granüller homojen parçacık büyüklüğü sağlamak için 1 mm elek ile elendi. Tablet baskı işleminden önce, toz karışımına magnezyum stearat eklendi ve karıştırıldı. Tabletler, 220 N sertlikte basıldı. Tabletler analizlenmek üzere dissolusyon beherlerine atıldı ve Çizelge 7.8'deki test parametreleri kullanılarak yaklaşık 600 dakika boyunca belirli aralıkla absorbans değerleri kaydedildi.

Tüm sonuçlar Ek-A'da verilmiştir ve absorbans değerleri, bölüm 6.5'te verilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak konsantrasyon değerlerine dönüştürülmüştür.

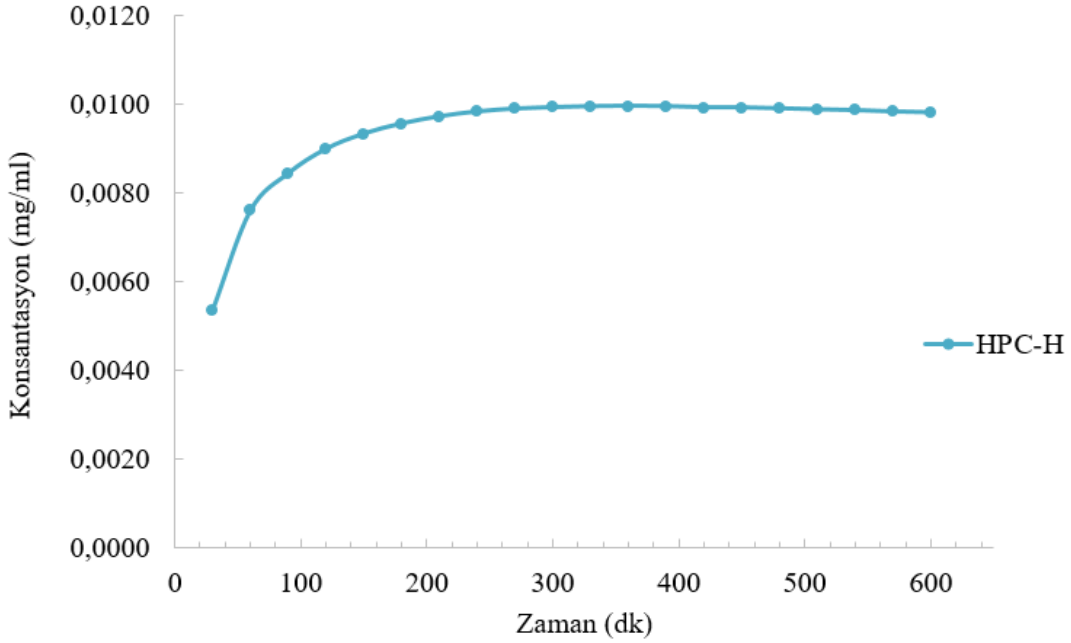
Çizilen grafikler aşağıda verilmiştir;



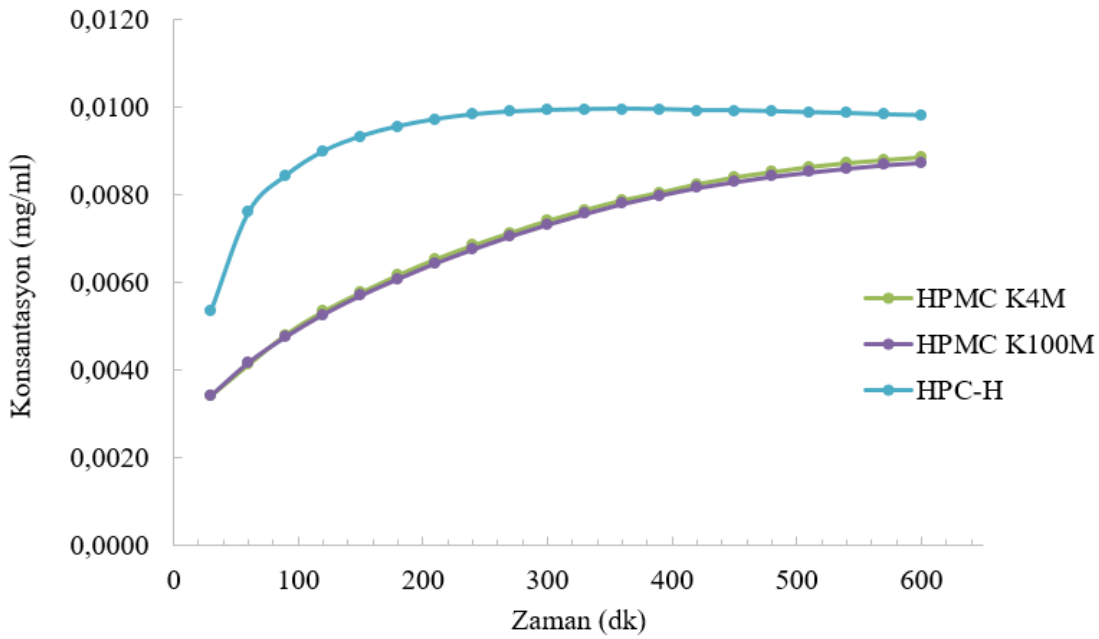
Şekil 7.23 HPMC K4M kullanılarak üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği



Şekil 7.24 HPMC K100M kullanılarak üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği



Şekil 7.25 HPC-H kullanılarak üretilen tabletlerdeki sefazolin sodyum salım grafiği



Şekil 7.26 Farklı salım kontrol polimerleri kullanılarak üretilen tabletlerdeki karşılaştırmalı sefazolin sodyum salım grafiği

Salım profilini uzatmak için 3 farklı polimer tipi kullanılan bu çalışmada, polimer tipinin salıma etkisi gözlemlenmiştir. Daha önceki çalışmalardan kullanılan HPMC K4M tipinden farklı olarak daha yüksek viskoziteli HPMC K100M ve HPC-H kullanılmıştır. Elde edilen verilere göre çizilen grafikler şekil 7.23, şekil 7.24 ve şekilde 7. 25'de verilmiştir. Karşılaştırmalı grafik ise 7.26'da verilmiştir. HPMC K100M , HPMC K4M'ye kıyasla daha yüksek viskozite sahip olmasına rağmen, salım profilleri benzerdir, yani yüksek viskozitenin salıma etkisi olmadığı sonu çıkarılabilir. HPC-H içeren formülasyon ise diğer polimerle kıyasla daha hızlı salım profili sergilemiştir.

Çizelge 7. 16 Farklı polimerle yapılan çalışmalara ait % ilaç salım miktarları

Dakika	**HPMC K4M (%ilaç salım miktarı)**	**HPMC K100M (%ilaç salım miktarı)**	**HPC-H (%ilaç salım miktarı)**
30	4,88	4,86	7,66
60	5,89	5,94	10,85
90	6,87	6,79	12,05
120	7,62	7,52	12,83
150	8,24	8,13	13,32
180	8,81	8,68	13,64
210	9,32	9,19	13,87
240	9,77	9,64	14,03
270	10,18	10,07	14,12
300	10,58	10,45	14,17
330	10,93	10,81	14,20
360	11,25	11,13	14,21
390	11,49	11,40	14,20
420	11,77	11,65	14,16
450	11,99	11,84	14,16
480	12,16	12,02	14,13
510	12,33	12,16	14,10
540	12,46	12,28	14,07
570	12,56	12,40	14,03
600	12,65	12,47	14,00

BÖLÜM 8

SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaç dağıtım sistemleri, ilacın dokulara ulaşmasına ve çözünmesine olanak sağlayan sistemler olarak tanımlanmaktadır. Bu bakış açısıyla, kontrollü ilaç dağıtım sistemi, aktif bir maddenin belirli bir sistemden istenen zamanda ve oranda salındığı yöntemdir. Kontrollü salım sistemlerinin amacı, istenilen seviyede kontrollü, stabil ve biyouyumlu ilaç salım sistemleri geliştirmektir. Bu amaçla, kontrollü salım sistemleri genellikle doğal veya yapay polimerlerden yapılmış veya kompozit formda elde edilen polimerik malzemeleri kullanmaktadır.

Çalışmanın amacı, HAP / MCC ve bazı salım kontrol ajanlarını içeren bir karışımdan oluşan biyobozunur bir tablet formüle etmek ve kontrollü ilaç salımını incelemek amacıyla sefazolin sodyum ($C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$) yüklü bu tabletlerden in vitro ilaç salımını araştırmaktır. Ayrıca hidroksiapatit temel olarak kemik yapısında bulunmaktadır, yani insan vücudu ile mükemmel bir şekilde uyumludur. Bu nedenle biyolojik uyumluluk bakış açısına göre formülasyon denemeleri üzerinde çok önemli bir etkisi vardır. Ayrıca, ilaç salım süresi, salım kontrol ajanları olarak biyobozunur polimerlerin kullanılmasıyla mümkün olduğu kadar uzun süreler hedeflenmiştir. Bu yardımcı maddeler, çoğu farmasötik tabletlerde kullanılan iyi bilinen yardımcı maddelerden seçilmiştir. Tabletlerin çözülme ve salınma hızı, USP Çözünürlük Aparatı 1 kullanılarak belirlenmiştir. Çözünme/dissolusyon ortamı, sentetik vücut sıvısı (Simüle Vücut Sıvısı) olarak seçildi. Örnekler belirli zaman aralıklarında toplanmıştır ve UV Görünür Spektrofotometre ile ölçülmüştür. Dissolusyon makinesi, her beher kabı için aynı miktarda numuneyi geri çeker; bu da yaklaşık 3 mL'dir.

İlk çalışmada, baskı kuvveti ve hidroksiapatit ile malzemelerin salım hızı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu deneyde tabletleri basmak için Yıldız Teknik Üniversitesi

Kimya Mühendisliği laboratuvarında bulunan hidrolik baskı makinesi kullanılmıştır. İki adet formülasyon hazırlanmıştır; ilk önce tüm malzemeleri (etkin madde olarak sefazolin sodyum, hidroksiapatit, metolose 60 ve metolose 90) içeren bir karışım hazırlandı ve 4 ton (40kN); 6 ton (60kN) ve 8 ton (80kN) baskı kuvvetiyle basılmıştır; ikinci formülasyonda sadece HAP miktarı arttırılmıştır; ve metolose 60 ve metolose 90 kullanılmayarak yine aynı baskı kuvvetlerinde tabletler basılmıştır. Çalışmada salım kontrol ajanı olarak kullanılan Metolose hammaddelerinin salım hızı üzerinde direkt etkisi gözlemlenmiştir. Metolose formülden çıkarıldığında ve HAP miktarı arttığında, tabletler için salım profili benzer görünmektedir; bu, kontrollü serbest bırakma ajanlarının, sıkıştırma kuvvetleri artsa bile, serbest bırakma hızı üzerinde doğrudan etkili olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca hidokrosiapatit miktarının salım hızı oranını önemli ölçüde etkilemediği söylenebilir. % Salım miktarları incelendiğinde, sonuçlara bakılarak hangi tabletlde metolose olduğu kolaylıkla anlaşılmaktadır. 1.saatte metolose içeren tabletler sırayla %28,22; % 40.06 ve %27.92 salım yaparken, metolose içermeyen tableter bünyelerindeki tüm etkin maddeyi ortama verdikleri gözlemlenmiştir.

Daha sonra, ikinci deneme, yeni tablet baskı makinesi tarafından yeni bir formülasyonla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, hidroksiapatitin salım hızı üzerindeki etkisinin görülmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, HAP ile plastikleşmeyi önlemek için bu formülasyonda mikrokristalin selüloz kullanılmıştır, çünkü mikrokristalin selüloz süspande edici ajanı işlevine sahiptir. (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). Deva Holding A.Ş.'nin Ar-Ge Departmanındaki Riva / Piccola marka tablet baskı makinası kullanılarak 220 N baskı kuvvetinde tabletler basılmıştır. Makinenin bu karışım için yapabileceği maksimum baskı kuvveti 220 N'dir. İçinde hidroksiapatit bulunan formülasyon 2, yaklaşık 20 saat boyunca formülasyon 1 ile karşılaştırıldığında biraz daha yavaş salım hızı gösterir. 20,5 saat sonunda formülasyon 1 %38,61 oranında sefazolin sodyum salımı gerçekleştirken; formülasyon 2 %42,87 oranında salım gerçekleştirmiştir. Salım profili olarak karşılaştırıldığında benzer profiller sergilemişlerdir.

Yapılan araştırmalara göre; Sefazolin sodyumun hedef konsantrasyonunun 70 mg / mL olması gerektiği bulunmuştur. (Zeller, et al., 2009). Bu nedenle etkin madde olarak sefazolin sodyum miktarının tablet başına 70 mg olduğu belirlenmiştir. Bu bakış açısıyla yeni bir formülasyon hazırlanmıştır. Daha önceki çalışmalara göre,

hidroksiapatit (HAP) de salım hızını etkilediği için formülasyona dahil edilmiş ve miktar aynı bırakılmıştır.

Ayrıca, mikrokristalin selüloz miktarı, sefazolin sodyum miktarının formülasyonda artmasından 70 mg'dan 165 mg'a arttırılmıştır. Polimer tipi Hipromelloz K4M olarak değiştirilmiştir. Bu formülasyon ıslak granülasyon ve kuru granülasyon olmak üzere iki farklı yöntem kullanılarak üretilmiştir. Ayrıca iki farklı üretim yöntemiyle üretilen tabletler 120N ve 220N sertlikte olmak üzere iki farklı baskı kuvvetinde basılmıştır. Sonrasında tabletler dissolusyon beherlerine atılıp analizlenmiştir. Dissolusyon makinesi, her beher kabı için aynı miktarda numuneyi geri çeker; bu da yaklaşık 3 mL'dir. Çözünme analizinin çalışma süresi yaklaşık 200 dakikadır (AR-GE merkezinde şirketin çalışmalarından kalan zamanlarda analiz yapıldığı için o gün belirtilen süre boyunca çalışma yapılabilmiştir). Kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletlerde yüksek baskı kuvvetinde (220N) basılan tabletler düşük baskı kuvvetinde basılan tabletlere kıyasla daha yavaş ve kontrollü bir salım profili sergilemiştir. Aynı yorumu yaş granülasyon yöntemiyle üretilen tabletler için de yapılabilir; yüksek baskı kuvvetinde basılan tableter daha yavaş ve kontrollü salım profili sergilemiştir. İki üretim yönteminde de yüksek baskı kuvvetiyle basılan tabletler en uzun salımı gerçekleştirmiştir. % Salım miktarları karşılaştırıldığında her iki üretim yönteminde ve baskı kuvvetinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. 180 dk sonunda yaş granülasyon yöntemiyle üretilen; 120N ve 220N baskı kuvvetiyle basılan tabletlerden %12.71 ve %12.02 sefazolin sodyum salınmıştır. Bu sonuçlara kıyasla; 180 dk sonunda kuru granülasyon yöntemiyle üretilen 120N ve 220N baskı kuvvetiyle basılan tabletlerden %13.00 ve %12.22 sefazolin sodyum salınmıştır. Her nekadar aynı süre sonunda aynı miktarda sefazolin sodyum miktarı salınsa da, yüksek baskı kuvvetinde basılan tablet grafik profillerinin kontrollü salım örneği göstermeleri önemli bir göstergedir.

Burada yola çıkarak, salım kontrol ajanı olarak kullanılan HPMC K4M miktarının arttırılmasıyla daha uzun salım profili gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Bu formülasyonda HPMC K4M miktarı bir önceki çalışmaya kıyasla 5 kat arttırılıp tablet başına düşen miktar 50 mg olarak belirlenmiş olup yaş ve kuru granülasyon yöntemiyle 220N baskı kuvvetiyle tabletler basılmıştır. Tabletler dissolusyon cihazında 570 dakika boyunca analizlenmiştir. 570 dakika boyunca yaş granülasyon yöntemiyle üretilen tabletten %12.73 sefazolin sodyum salımı gerçekleşmiş olup, kuru granülasyon yöntemiyle üretilen tabletten %11.88 sefazolin sodyum salımı gerçekleşmiştir. Kuru

granülasyon yönetmiyle üretilen tabletler biraz daha yavaş salım profili gerçekleştirmiş olsa da iki üretim yöntemi benzer salım profili sergilemiştir. Ayırca tablet stabilizasyonunu maksimize etmek için bir sonraki çalışmada yaş granülasyon yöntemi tercih edilmiştir.

Salım süresini daha da uzatmak için farklı salım kontrol polimerleri denenmiştir. Bu bakış açısıyla, farmasötik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan ıslak granülasyon yöntemi uygulanarak 3 farklı polimer tipi (K4M, HPC-H ve K100M) kullanılmıştır Daha önce kullanılana HPMC K4M'den farklı olarak daha yüksek viskoziteli HPMC K100M ve HPC-H kullanılmıştır. Şekil 7.26'da verilen grafiğe istinaden HPMC K100M en yüksek viskozite değerine sahip olmasına rağmen, K4M ve K100M içeren formülasyon, 600 dakika boyunca aynı kontrollü salım profilini gösterir ve HPC-H içeren formülasyona kıyasla daha yavaş salım hızı gözlemlenmiştir. 600 dakika boyunca HPMC K4M içeren formülasyon %12,65; HPMC K100M içeren formülasyon %12,47 ve HPC-H içeren formülasyon ise %14,00 oranında ilaç salımı gerçekleştirmiştir.

Sonuç olarak yapılan formülasyon denemelerine göre, kullanılan polimerlerin doğrudan salım hızına etki ettiği sonucuna varılabilir. Buna rağmen, ıslak / kuru granülasyon yöntemleri olarak imalat yöntemleri ve dayanıklılık salım hızı üzerinde daha az etkiye sahiptir. Uygulanan baskı kuvvetinin salım hızına etkisi ise formülasyon türüne göre değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmaların Deva Holding Ar-ge laboratuvarının uygun saatleri çerçevesinde gerçekleştirilmiş olup, daha uzun süreler çalışılması neticesinde daha iyi sonuçlar alınabileceği öngörülmektedir. Denemeler arasında en uzun salım oranına sahip olan MCC/HAP ve metolose karışımına sahip olan denemedir. Yaklaşık 20 saat boyunca kontrollü salım grafiği sergilemiştir. Bu çalışmada hidroksiapatitin salım hızı üzerinde etkisi olmasının yanı sıra, hidroksapatit kullanımının hasta biyouyumluluğu açısından tercih edilecek bir formülasyon olarak görülmektedir. Daha sonraki çalışmalara yol göstermesi açısından bu denemenin yaş granülasyon yöntemiyle üretilmesi ve tüm sefazolin sodyum maddesini salıncaya kadar çalışmaya devam edilmesi neticesinde daha iyi sonuçlar elde edileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

Abdou, H. (1989). Evolution of dissolution testing: Dissolution, bioavailability and bioequivalance. *Mack Publishing Co.*, 5-10.

Alderman, D. (1984). A reivew of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutical Technology Production, 5*, 1-9.

Amidon , G., Lennern, H., Shah, V., & Crison, J. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in-vivo drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res., 12*, 413-420.

Badawy, S., Meening, M., Gorko , M., & Gilbert, D. (2000). Effect of Process Parameters on Compressibility of Granulation manufactured in high-shear mixer. *Int. J. Pharm, 198(1)*, 51-61.

Baker, R. (1987). *Controlled release of biologically active agents.* Newyork: J.Wiley&Sons.

Bandelin, F. (1989). Compressed Tablets by Wet Granulation. In H. Lieberman, L. Lachman, & J. Schwartz (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms- Tablets* (Vol. 1, pp. 155-156). Newyork: Marcel Dekker Inc.

Bandelin, F. (1990). Compressed Tablets by Wet Granulation. In *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Vol. 1, pp. 199-302). Newyork: Marcel Dekker, Inc.

Bettini , R., & Peppas, N. (1995). Solubility effects on drug transport through pH sensitive, swelling controlled release systems: Transport of theophylline and metoclopramide monohhydrochloride. *Control. Release, 37*, 105-111.

Brunner, E. (1904). Reaktiongeschwindigkeit in heterogenen Systemen. *Z. Phys. Chem, 43*, 56-102.

Chien, Y. W., & Lin, S. (2007). Drug Delivery: Controlled Release. *Drug Delivery*, 1146-1167.

Colombo, P. (1993). Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral routes. *Adv., Drug. Deliv. Reviews*, 37-57.

Colombo, P., Bettini R., Santi, P., & Peppas , N. (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm. Sci. Technology Today*, 198-204.

Conti, S., Maggi, L., Segale, L., Ochoa, E., Conte, U., & Grenier, P. (2007). Matrices Containing NaCMC and HPMC- Dissolution performances characterization. *Int. J. Pharm., 333*, 136-142.

Dressman, J., Amidon, G., Reppas, C., & Shah, V. (1998). Dissolution Testing as a prognostic tool for oral drug absorption. *Immediate release dosage forms. Pharm.Res, 15*, 11-22.

Frensius Kabi (2013). *Drug Master file of Cefazolin Sodium.*

Ferrero-Rodriquez, C., Bruneau, N., Barra, J., Alfonso, D., & Doelker, E. (2000). In *Handboook of Pharmaceutical Controlled Release Technology* (pp. 465-503). Newyork: Marcel Dekker.

Ghadge, T. A., Chavare, S. D., Kulkarni, A., & Kamble, S. (2014). A Review on Parenteral Implants. *International Journal of Research and Reviews in Pharmacy and Applied science*, 1056-1072.

Ghandi, R., Lal , K., & Panchagnula, R. (1999). Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharm. Sci. Technol. Today, 4*, 160-170.

Gift, A., Luner, P., & Taylor, L. (n.d.). Manipulating hydrate formation during high shear wet granulation using polymeric excipients. *J. Pharm. Sci., 98(12)*, 4670-4683.

Heller, J., & Trescony, P. (1979). Controlled Drug Release by Polymer dissolution. II Enzyme-Mediated Delivery Device. *J.Pharm. Sci., 68(7)*, 919-921.

Jadelle® Implants - General Information . (n.d.). Retrieved from Internet Archieve Wayback Machine: http://web.archive.org/web/20040104141640/http:/www.popcouncil.org/biomed/jadellefaqgeninfo.html (06/12/2018)

Jeong, S., Kim, S., Eenink, M., & Feijen, J. (1984). Self regulating inusilin delivery system. *Synthesis and characterization glycosylated insulin*, 57-66.

Jeong, S., Kim, S., Eenink, M., & Feijen, J. (1984). Selfregulating insulin delivevry systems- Synthesis and characterization of glycosylated insulin. *Controlled release, I*, 57-66.

Joosten U., J. A. (2004). Evualuation of an in situ setting injectable calcium phosphate as a new carrier material for gentamicin in the treatment of chronic osteomyelitis studies in vitro and in vivo. *Biometarials 25*, 4287-4295.

Kamel , S., Ali, N., Jahangir, K., Shah, S., & El-Gendy, A. (2008). Pharmaceutical Significance of cellulose: A review. *Polymer Letters, 2*, 758-778.

Kar, R., Mohapatra, S., & Barik, B. (2009). Desing and Characterization of Controlled release matrix tablets of Zidovudine. *Asian Journal of Pharmaceuitcal and Clinical Research, 2*, 55-56.

Karbhari, N. V., & Warad, T. A. (2016). Tablet Manufacturing by Granulation Method and Common Problems in Tablet Manufacturing. *World Journal of Pharmaceutical Research, 5*(8), 1493-1503.

Kiekens, F., Zelco, R., & Remon, J. (2000). Influence of drying temperature and granulation liquid viscosity on the inter and intragranular drug migration in tray dried granules. *Pharm. Dev. Technol., 5(1)*, 131-137.

Kim, C. (2000). Controlled release dosage design. *CRC Press*.

Lachman , L., & Schwartz, J. (1989). *Pharmaceutical Dosage Forms.* Newyork and Basel: Merkel Dekker Inc.

Lee, H., Chan, L., & Heng, P. (2005). Influence of partially cross-linked alginate used in the production of alginate microspheres by emulsification. *Microencapsulation, 22*, 275-280.

Lee, P. (1985). Kinetics of drug release from hydrogel matrices. *J.Control.Release, 2*, 277-288.

Lee, S., Raw, A., & Yu, L. (2008). Dissolution Testing. In R. Krishna, & L. Yu (Eds.), *Biopharmaceutical Applications in Drug Development* (pp. 49-60). New Jersey, USA: Springer.

Levin, M. (2013). Wet granulation: End Point Determination and Scale-Up. *Metropolitan Computing Corporation*.

Levy, G. (1961). Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets. *J.Pharm.Sci, 50*, 388-392.

Li, X., & Jasti, B. J. (2006). In *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems* (p. 272). Newyork: McGraw Hill.

Maderuelo, C., Zarzuelo, A., & Lanao, J. (2011). Critical factors in the release of drugs from sustaied release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release, 154*, 2-19.

Miller-Keane. (2003). (Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing and Allied Health by Saunders, and imprint of Elsevier, Inc, 7th Edition) Retrieved from The Free Dictionary: http://medicaldictionary.thefreedictionary.com/intramuscular+injection , (12/12/2018)

Morozowich, W., Wagner, J., Jones, P., Hamlin, W., Purmalis, A., Northam, J., & Chulski, T. (1962). Relationship between invitro dissolution rates, solubilities, and LT50's in mice of some salts of benzphetamine and etryptamine. *Am.Pharm.Assoc, 51*, 993-996.

Nakhodchi, A., Raja, S., Patel, P., & Asare-Addo, K. (2012, November 4). The Role of Oral controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *2(4): 175-187*. National Library of Medicine National institute of health. Retrieved February 25, 2018, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648939/ (25/02/2018)

Nelson, E. (1957). Solution rates of theophylinne salts and effects from oral administiration. *J.Am.Pharm.Assoc, 46*, 607-614.

Nernst, W. (1904). Theorie der reaktion geschwindigkeit in heterogenen systemen. *Z. Physiol Chem, 47*, 52-55.

Nokhodchi, A., Rubenstein, M., & Ford, J. (1995). The effect of particle size and viscosity grade on the compact properties of hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharma, 126*, 189-197.

Özcan, I. (2008). Kemiğe Hedeflemek için sentezlenen biyolojik parçalanabilen polimerler kullanılarak hazırlanana ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı ve invitro/invivo değerlendirmesi. 21-22.

Paolino, D., Fresta, M., Sinha, P., & Ferrari, M. (2006). *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation.* Ohio and Italy: John Wiley & Sons, Inc.

Parikh, M. (2005). Introduction. In J. Swarbrick (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical* (p. 1). Florida, USA: Taylor & Francis Group, LLC.

Parrot, E., Wurster, D., & Higuchi, T. (J.Am.Pharm.Assoc.). Investigation of drug release from solids. *Some factors affecting dissolution rate, 44*, 269-273.

Peck, G., Baley, G., McCurdy, V., & Banker, G. (1989). Tablet Formulation and Design. In H. Lieberman, L. Lachman, & J. Schwartz (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Vol. 1, pp. 73-130). Newyork: Marcel Dekker, Inc.

Perrie, Y., & Rades, T. (2012). *Drug Delivery and Targeting* (2nd ed.). London: Pharmaceutical Press; Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.

Pharma, D. (2018). Introduction to tabletting by wet granulation. Retrieved from DFE pharma Technical Documents: https://www.dfepharma.com/-/media/documents/technical-documents/technical-papers/introduction-to-tableting-by-wet-granulation.pdf (05/09/2018)

Pinnamaneni, S., Das, N., & Das, S. (2002). Formulaton approaches for orally administered poorly soluble drugs. *Pharmazie, 57*, 291-300.

Pujara, J. (2007). Granulation: Preparation, Evalution and Control. *5th Annual Garnet E. Peck Symposium.* West Lafayatte, IN.

Ringsdorf, H., & Kostelnik, R. (1978). Synthetic Polymeric Drug in Polymeric Delivery Systems. Newyork: Gordon and Brech.

Riviere, J., & Papich, G. (2009). *Syncromate B.* Retrieved from Universtiy of Wisconsin-Medison; Animal Sciences: http://www.ansci.wisc.edu/jjp1/ansci_repro/misc/websites09/tues/synchromate%20b/syncromate%20B%20Jackie%20R.html (04/04/2017)

Rogers, A., Hashemi, A., & Lerapetritou, M. (2013). *Modeling of Particulate Process for the Continuous Manufacture of Solid-Based Pharmaceutical Dosage Forms.* Pisataway; NJ, USA: Department of Chemical and biochemical Engineering, Rutgers University.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (2006). Hypromellose. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th ed., p. 328). USA: Pharmaceutical Press.

Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). Microcrystalline Cellulose. In *Handbook of Excipients* (p. 129). Pharmaceutical Press and the American Pharmacist Association.

Ruchita, P., & Rajendra, M. (2004). Parenteral Implants. In A. Gothoskar, *Drug Delivery Systems- A review* (p. 195).

Rx Media Pharma, Cefazolin Sodium. (2015). RX madia Pharma.

Shangraw, R. (1990). Compressed Tablets by Direct Compression. In H. Lieberman, L. Lachman, & J. Scwartz (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (pp. 195-246). Newyork: Marcel Dekker, Inc.

Shi, L., Feng, Y., & Sun, C. (2011). Massing in high shear wet granulation can simultaneously improve flow and deteriorate powder compaction. *Eur. J. Pharm*, 50-56.

Shinto, Y., Uchida, A., Korkusuz, F., Araki, N., & Ono, N. (1992). Calcium Hydroxyapatite Ceramic Used as a Delivery System For Antibiotics. *British Editorial Society of Bone and Joint Surgery*, 74-B: 600-4.

Siepmann, J., & Peppas, N. (2000). Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics. *Pharma Res., 17*, 1290-1298.

Sperendio, G., Evanson, R., & Dekay, H. (1948). The disintegration of compressed tablets. *J.Am.Pharm.Assoc, 37*, 71-76.

Stavchansky, R., & McGinity, J. (1989). Bioavailability and Tablet Technology. In H. Lieberman, L. Lachman , & J. Schwartz (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Vol. II, pp. 349-353). Newyork: Marcel Dekker Inc.

Tahara, K., Yamamoto, K., & Nishihata, T. (1995). Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with HPMC. *J.Control.Release, 35*, 59-66.

Takahashi, M., Onishi, H., & Machida, Y. (2004). Development of Implant Tablet For A Week Long Sustained Release. *Journal of Controlled Release*, 63-74.

The United States Pharmacopeia. (1999). Rockville, USA: United Stated Pharmacopeial Convention, Inc.

Tousey, D. (2002). The Granulation Process 101. *Pharmaceutical Technology, Tabletting & Granulation* .

VANTAS - histrelin acetate implant . (2010). Retrieved from Daily Med: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=48656 (06/11/2017)

W, B. R. (1987). *controlled release of biologically active agents.* Newyork: J.Wiley&Sons.

Wagner, J. (1971). Bipoharmaceutics and relevant pharmacokinetics. *Drug Intelligence Publications*, 65-66.

Wan, L., Heng, P., & Wong , L. (n.d.). Matrix Swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. *Int. J. Pharm, 116*, 159-168.

Wilkstrom, H., Carroll, W., & Taylor, L. (2008). Manupiluating theophylline monohydrate formation during high shear wet granulation through improved understanding of the role of pharmaceutical excipients. *Pharmaceutical Research, 25(94)*, 923-935.

Zeller, V., Durand, F., Kitzis, M.-D., Lhotellier, L., Ziza, J.-M., Mamoudy, P., & Desplaces, N. (2009). Continuous Cefazolin Infusion to treat bone and joint

infections: Clinical Efficacy, Feasability, Safety, and Serum and Bone concentrations. *US National Library of medicine national institutes of health, 53(3)*, 883-887.

Zheng, J. (2009). Development of Low dose formulations using fludised Bed granulation. In *Formulation and Analytical Development for Low Dose Oral Drug Products.* Wiley & Sons.

Zuurman, K., Riepma, K., Bolhuis, G., Vromans, H., & Lerk, C. (1994). The relationship between bulk density adn compactability of lactose granulations. *102 (1&3)*, 1-9.

EK-A

SEFAZOLİN SODYUM SALIMININ ZAMANLA DEĞİŞİM ÇİZELGELERİ

Çizelge A-1 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait absorbans değerleri

Zaman (saat)	Absorbans (A) – 270nm					
	Beher 1 (Tablet 1)	Beher 2 (Tablet 4)	Beher 3 (Tablet 5)	Beher 4 (Tablet 2)	Beher 5 (Tablet 3)	Beher 6 (Tablet 6)
0.1	0.0792	0.1512	0.1731	0.0879	0.0799	0.1197
0.5	0.1746	0.7355	0.7731	0.2237	0.1709	0.7253
1	0.2255	0.7507	0.7943	0.3042	0.2235	0.7676
1.5	0.2656	0.7503	0.7941	0.3678	0.2641	0.7695
2	0.2997	0.7494	0.7928	0.4254	0.2834	0.7687
2.5	0.3293	0.7484	0.7916	0.474	0.3286	0.7675
3	0.3567	0.7476	0.7906	0.515	0.3659	0.7667
3.5	0.3811	0.7467	0.7892	0.5507	0.3961	0.7653
4	0.4036	0.7452	0.7875	0.5805	0.4224	0.7636
4.5	0.4242	0.744	0.7861	0.6061	0.4461	0.7619
5	0.4431	0.7427	0.7845	0.6276	0.4675	0.7604
5.5	0.461	0.7415	0.783	0.6454	0.4864	0.759
6	0.478	0.7403	0.7813	0.6604	0.5038	0.7574
6.5	0.4934	0.739	0.78	0.6724	0.5202	0.756
7	0.5079	0.7379	0.7782	0.6824	0.5349	0.7542
7.5	0.5217	0.7366	0.7768	0.6904	0.5491	0.7526
8	0.5345	0.7354	0.7752	0.6966	0.5622	0.751
8.5	0.5479	0.7342	0.7738	0.7017	0.5742	0.7494

Çizelge A-1 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait absorbans değerleri (devam)

Zaman (saat)	Absorbans (A) – 270nm					
	Beher 1 (Tablet 1)	Beher 2 (Tablet 4)	Beher 3 (Tablet 5)	Beher 4 (Tablet 2)	Beher 5 (Tablet 3)	Beher 6 (Tablet 6)
9	0.5605	0.733	0.7722	0.7054	0.5849	0.7479
9.5	0.5732	0.7317	0.7705	0.7084	0.5949	0.7462
10	0.5844	0.7305	0.769	0.7103	0.6032	0.7445
10.5	0.5943	0.7292	0.7675	0.7118	0.6115	0.7429
11	0.6033	0.7279	0.7658	0.7131	0.619	0.7413
11.5	0.6115	0.7266	0.7641	0.7136	0.6253	0.7396
12	0.6188	0.7252	0.7626	0.7137	0.6317	0.738
12.5	0.6252	0.724	0.7609	0.7136	0.6374	0.7364
13	0.6312	0.7227	0.7594	0.7133	0.6421	0.7347
13.5	0.637	0.7214	0.7578	0.7128	0.6464	0.7331
14	0.6418	0.7201	0.756	0.7121	0.6503	0.7314
14.5	0.6466	0.7188	0.7545	0.711	0.6541	0.7298
15	0.6511	0.7175	0.7525	0.7099	0.6572	0.7281
15.5	0.6548	0.7164	0.7509	0.709	0.6601	0.7264
16	0.6584	0.715	0.7493	0.7082	0.6629	0.7247
16.5	0.6618	0.7135	0.7477	0.7072	0.6652	0.7229
17	0.6643	0.7123	0.7463	0.7058	0.6669	0.7212
17.5	0.6669	0.7111	0.7448	0.7045	0.6685	0.7196
18	0.6693	0.71	0.7431	0.7032	0.6701	0.7182
18.5	0.6711	0.7086	0.7416	0.7019	0.6712	0.7166
19	0.6728	0.7074	0.7398	0.7004	0.672	0.715
19.5	0.6741	0.7059	0.7381	0.6984	0.6728	0.7134
20	0.6757	0.7048	0.7367	0.6972	0.674	0.712
20.5	0.6766	0.7034	0.7351	0.6953	0.6743	0.7104
21	0.6772	0.7021	0.7336	0.6937	0.6744	0.7089
21.5	0.6774	0.7007	0.7322	0.6921	0.6749	0.7072
22	0.6776	0.6993	0.7307	0.6904	0.6748	0.7056
22.5	0.6775	0.6979	0.7286	0.6883	0.6741	0.704
23	0.6774	0.6966	0.7271	0.6866	0.6737	0.7024

Çizelge A-1 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait absorbans değerleri (devam)

Zaman (saat)	Absorbans (A) – 270nm					
	Beher 1 (Tablet 1)	Beher 2 (Tablet 4)	Beher 3 (Tablet 5)	Beher 4 (Tablet 2)	Beher 5 (Tablet 3)	Beher 6 (Tablet 6)
23.5	0.6772	0.6952	0.7255	0.6847	0.6731	0.7009
24	0.6768	0.6939	0.7239	0.6828	0.6724	0.6992
24.5	0.6758	0.6925	0.7223	0.6808	0.6716	0.6977
25	0.6753	0.6912	0.7204	0.6787	0.6705	0.6959
25.5	0.6743	0.6896	0.719	0.677	0.6691	0.6943
26	0.6731	0.6878	0.717	0.6746	0.6675	0.6923
26.5	0.6715	0.6861	0.715	0.6723	0.6662	0.6905
27	0.6708	0.685	0.7138	0.6709	0.6652	0.6892
27.5	0.6696	0.6835	0.7126	0.6691	0.6637	0.6876
28	0.6687	0.6821	0.711	0.6671	0.6623	0.6861
28.5	0.6673	0.6806	0.7095	0.665	0.6609	0.6846
29	0.6658	0.6791	0.708	0.6636	0.6596	0.683
29.5	0.6646	0.6777	0.7064	0.6617	0.658	0.6815
30	0.6632	0.6763	0.7049	0.6601	0.6562	0.6799
30.5	0.6618	0.6749	0.7031	0.6583	0.6545	0.6783
31	0.6605	0.6734	0.702	0.6562	0.6532	0.6768
31.5	0.659	0.6719	0.7001	0.6545	0.6516	0.675
32	0.6576	0.6704	0.6985	0.6528	0.6498	0.6735
32.5	0.6559	0.669	0.6969	0.6512	0.6483	0.6719
33	0.6546	0.6676	0.6953	0.6494	0.6467	0.6703
33.5	0.6533	0.6661	0.6939	0.6482	0.6452	0.6688
34	0.6519	0.6647	0.6924	0.6465	0.6437	0.6674
34.5	0.6504	0.6632	0.691	0.6449	0.6422	0.6659
35	0.649	0.662	0.6893	0.6431	0.6403	0.6643
35.5	0.6475	0.6606	0.688	0.6415	0.6391	0.6638
36	0.646	0.6592	0.6864	0.6403	0.6375	0.6613
36.5	0.6446	0.658	0.6851	0.6387	0.6362	0.6598
37	0.6432	0.6565	0.6836	0.6373	0.6344	0.6583
37.5	0.6417	0.6552	0.6821	0.6357	0.633	0.6566

Çizelge A-1 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait absorbans değerleri (devam)

Zaman (saat)	Absorbans (A) – 270nm					
	Beher 1 (Tablet 1)	Beher 2 (Tablet 4)	Beher 3 (Tablet 5)	Beher 4 (Tablet 2)	Beher 5 (Tablet 3)	Beher 6 (Tablet 6)
38	0.6404	0.6539	0.6806	0.6344	0.6314	0.6553
38.5	0.6389	0.6525	0.6793	0.6329	0.6299	0.6539
39	0.6377	0.6513	0.6778	0.6314	0.6283	0.6523
39.5	0.6364	0.6498	0.6764	0.6299	0.6266	0.6508
40	0.6351	0.6486	0.6753	0.6285	0.6251	0.6496
40.5	0.6335	0.6472	0.6738	0.6271	0.6237	0.648
41	0.6323	0.6461	0.6724	0.6259	0.6224	0.6469
41.5	0.6313	0.6449	0.671	0.6747	0.621	0.6455
42	0.6296	0.6437	0.6694	0.6232	0.6196	0.6444
42.5	0.6283	0.6423	0.668	0.622	0.619	0.6432
43	0.627	0.6412	0.6667	0.6207	0.617	0.6423
43.5	0.6256	0.6402	0.6652	0.6194	0.6155	0.641
44	0.6243	0.639	0.6639	0.618	0.6142	0.6401
44.5	0.6231	0.638	0.6627	0.6168	0.6128	0.6393
45	0.6221	0.6369	0.6616	0.6155	0.6116	0.6387
45.5	0.6205	0.6354	0.66	0.614	0.6102	0.6382
46	0.6193	0.6343	0.6587	0.6125	0.6088	0.6383
46.5	0.6179	0.633	0.6572	0.6113	0.6075	0.6384
47	0.6167	0.6319	0.6561	0.6099	0.6062	0.6392
47.5	0.6153	0.6305	0.6548	0.6087	0.6049	0.64
48	0.614	0.6293	0.6535	0.6075	0.6038	0.6404

Çizelge A-2 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait konsantrasyon değerleri

Zaman (saat)	Konsantrasyon (mg/mL)					
	Beher 1 (Tablet 1)	Beher 2 (Tablet 4)	Beher 3 (Tablet 5)	Beher 4 (Tablet 2)	Beher 5 (Tablet 3)	Beher 6 (Tablet 6)
0.1	0.00155	0.004259	0.005083	0.001877	0.001576	0.003074
0.5	0.005139	0.026242	0.027656	0.006986	0.005	0.025858
1	0.007054	0.026813	0.028454	0.010015	0.006979	0.027449
1.5	0.008563	0.026798	0.028446	0.012408	0.008506	0.027521
2	0.009846	0.026764	0.028397	0.014575	0.009233	0.027491
2.5	0.010959	0.026727	0.028352	0.016403	0.010933	0.027445
3	0.01199	0.026697	0.028315	0.017946	0.012336	0.027415
3.5	0.012908	0.026663	0.028262	0.019289	0.013473	0.027363
4	0.013755	0.026606	0.028198	0.02041	0.014462	0.027299
4.5	0.01453	0.026561	0.028145	0.021373	0.015354	0.027235
5	0.015241	0.026512	0.028085	0.022182	0.016159	0.027178
5.5	0.015914	0.026467	0.028029	0.022852	0.01687	0.027126
6	0.016554	0.026422	0.027965	0.023416	0.017524	0.027065
6.5	0.017133	0.026373	0.027916	0.023868	0.018141	0.027013
7	0.017679	0.026332	0.027848	0.024244	0.018695	0.026945
7.5	0.018198	0.026283	0.027795	0.024545	0.019229	0.026885
8	0.018679	0.026238	0.027735	0.024778	0.019722	0.026825
8.5	0.019184	0.026193	0.027682	0.02497	0.020173	0.026764
9	0.019658	0.026147	0.027622	0.025109	0.020576	0.026708
9.5	0.020135	0.026099	0.027558	0.025222	0.020952	0.026644
10	0.020557	0.026053	0.027502	0.025293	0.021264	0.02658

Çizelge A-2 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait konsantrasyon değerleri (devam)

Zaman (saat)	Konsantrasyon (mg/mL)					
	Beher 1 (Tablet 1)	Beher 2 (Tablet 4)	Beher 3 (Tablet 5)	Beher 4 (Tablet 2)	Beher 5 (Tablet 3)	Beher 6 (Tablet 6)
10.5	0.020929	0.026005	0.027445	0.02535	0.021576	0.02652
11	0.021268	0.025956	0.027381	0.025399	0.021859	0.02646
11.5	0.021576	0.025907	0.027318	0.025418	0.022096	0.026396
12	0.021851	0.025854	0.027261	0.025421	0.022336	0.026336
12.5	0.022092	0.025809	0.027197	0.025418	0.022551	0.026275
13	0.022318	0.02576	0.027141	0.025406	0.022728	0.026211
13.5	0.022536	0.025711	0.027081	0.025388	0.022889	0.026151
14	0.022716	0.025662	0.027013	0.025361	0.023036	0.026087
14.5	0.022897	0.025613	0.026956	0.02532	0.023179	0.026027
15	0.023066	0.025564	0.026881	0.025278	0.023296	0.025963
15.5	0.023205	0.025523	0.026821	0.025245	0.023405	0.025899
16	0.023341	0.02547	0.026761	0.025214	0.02351	0.025835
16.5	0.023469	0.025414	0.026701	0.025177	0.023597	0.025767
17	0.023563	0.025369	0.026648	0.025124	0.023661	0.025704
17.5	0.023661	0.025324	0.026591	0.025075	0.023721	0.025643
18	0.023751	0.025282	0.026527	0.025026	0.023781	0.025591
18.5	0.023819	0.025229	0.026471	0.024977	0.023822	0.02553
19	0.023883	0.025184	0.026403	0.024921	0.023853	0.02547
19.5	0.023932	0.025128	0.026339	0.024846	0.023883	0.02541
20	0.023992	0.025087	0.026287	0.024801	0.023928	0.025357
20.5	0.024026	0.025034	0.026226	0.024729	0.023939	0.025297
21	0.024048	0.024985	0.02617	0.024669	0.023943	0.025241

Çizelge A-2 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait konsantrasyon değerleri (devam)

Zaman (saat)	Konsantrasyon (mg/mL)					
	Beher 1 (Tablet 1)	Beher 2 (Tablet 4)	Beher 3 (Tablet 5)	Beher 4 (Tablet 2)	Beher 5 (Tablet 3)	Beher 6 (Tablet 6)
21.5	0.024056	0.024932	0.026117	0.024609	0.023962	0.025177
22	0.024063	0.02488	0.026061	0.024545	0.023958	0.025117
22.5	0.024059	0.024827	0.025982	0.024466	0.023932	0.025056
23	0.024056	0.024778	0.025926	0.024402	0.023916	0.024996
23.5	0.024048	0.024725	0.025865	0.02433	0.023894	0.02494
24	0.024033	0.024676	0.025805	0.024259	0.023868	0.024876
24.5	0.023995	0.024624	0.025745	0.024184	0.023837	0.024819
25	0.023977	0.024575	0.025673	0.024105	0.023796	0.024752
25.5	0.023939	0.024515	0.025621	0.024041	0.023743	0.024691
26	0.023894	0.024447	0.025546	0.02395	0.023683	0.024616
26.5	0.023834	0.024383	0.02547	0.023864	0.023634	0.024549
27	0.023807	0.024342	0.025425	0.023811	0.023597	0.0245
27.5	0.023762	0.024285	0.02538	0.023743	0.02354	0.024439
28	0.023728	0.024233	0.02532	0.023668	0.023488	0.024383
28.5	0.023676	0.024176	0.025263	0.023589	0.023435	0.024327
29	0.023619	0.02412	0.025207	0.023536	0.023386	0.024266
29.5	0.023574	0.024067	0.025147	0.023465	0.023326	0.02421
30	0.023521	0.024014	0.02509	0.023405	0.023258	0.02415
30.5	0.023469	0.023962	0.025023	0.023337	0.023194	0.02409
31	0.02342	0.023905	0.024981	0.023258	0.023145	0.024033
31.5	0.023363	0.023849	0.02491	0.023194	0.023085	0.023965
32	0.023311	0.023792	0.02485	0.02313	0.023017	0.023909

Çizelge A-2 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait konsantrasyon değerleri (devam)

Zaman (saat)	Konsantrasyon (mg/mL)					
	Beher 1 (Tablet 1)	Beher 2 (Tablet 4)	Beher 3 (Tablet 5)	Beher 4 (Tablet 2)	Beher 5 (Tablet 3)	Beher 6 (Tablet 6)
32.5	0.023247	0.02374	0.024789	0.02307	0.022961	0.023849
33	0.023198	0.023687	0.024729	0.023002	0.022901	0.023789
33.5	0.023149	0.023631	0.024676	0.022957	0.022844	0.023732
34	0.023096	0.023578	0.02462	0.022893	0.022788	0.023679
34.5	0.02304	0.023521	0.024567	0.022833	0.022731	0.023623
35	0.022987	0.023476	0.024503	0.022765	0.02266	0.023563
35.5	0.022931	0.023424	0.024454	0.022705	0.022615	0.023544
36	0.022874	0.023371	0.024394	0.02266	0.022555	0.02345
36.5	0.022822	0.023326	0.024345	0.0226	0.022506	0.023394
37	0.022769	0.023269	0.024289	0.022547	0.022438	0.023337
37.5	0.022713	0.02322	0.024233	0.022487	0.022385	0.023273
38	0.022664	0.023172	0.024176	0.022438	0.022325	0.023224
38.5	0.022607	0.023119	0.024127	0.022381	0.022269	0.023172
39	0.022562	0.023074	0.024071	0.022325	0.022208	0.023111
39.5	0.022513	0.023017	0.024018	0.022269	0.022144	0.023055
40	0.022464	0.022972	0.023977	0.022216	0.022088	0.02301
40.5	0.022404	0.022919	0.02392	0.022163	0.022035	0.02295
41	0.022359	0.022878	0.023868	0.022118	0.021986	0.022908
41.5	0.022321	0.022833	0.023815	0.023954	0.021934	0.022856
42	0.022257	0.022788	0.023755	0.022017	0.021881	0.022814
42.5	0.022208	0.022735	0.023702	0.021971	0.021859	0.022769
43	0.02216	0.022694	0.023653	0.021922	0.021783	0.022735

Çizelge A-2 Salım kontrol ajanı olarak metolose kullanılarak yapılan çalışmalara ait konsantrasyon değerleri (devam)

Zaman (saat)	Konsantrasyon (mg/mL)					
	Beher 1 (Tablet 1)	Beher 2 (Tablet 4)	Beher 3 (Tablet 5)	Beher 4 (Tablet 2)	Beher 5 (Tablet 3)	Beher 6 (Tablet 6)
43.5	0.022107	0.022656	0.023597	0.021874	0.021727	0.022686
44	0.022058	0.022611	0.023548	0.021821	0.021678	0.022652
44.5	0.022013	0.022573	0.023503	0.021776	0.021625	0.022622
45	0.021975	0.022532	0.023461	0.021727	0.02158	0.0226
45.5	0.021915	0.022476	0.023401	0.02167	0.021527	0.022581
46	0.02187	0.022434	0.023352	0.021614	0.021475	0.022585
46.5	0.021817	0.022385	0.023296	0.021569	0.021426	0.022588
47	0.021772	0.022344	0.023254	0.021516	0.021377	0.022619
47.5	0.021719	0.022291	0.023205	0.021471	0.021328	0.022649
48	0.02167	0.022246	0.023157	0.021426	0.021287	0.022664

Çizelge A-3 Hidroksiapatit varlığında mikrokrsitalin selülozun sefazolin sodyum salımına etkisi çalışmasına ait absorbans değerleri

Zaman (saat)	Absorbans (A) – 270nm			
	Beher 1 (Formül 1)	Beher 2 (Formül 1)	Vessel 3 (Formül 2)	Vessel 4 (Formül 2)
0	0.0888	0.1213	0.1008	0.0875
0.5	0.0919	0.1234	0.1039	0.091
1	0.0982	0.1279	0.1087	0.0976
1.5	0.1048	0.1331	0.1143	0.1049
2	0.1121	0.1393	0.1205	0.1131
2.5	0.1194	0.1459	0.127	0.121
3	0.1265	0.1524	0.1333	0.1281
3.5	0.1336	0.1587	0.1397	0.1355
4	0.1405	0.1652	0.1462	0.143
4.5	0.1471	0.1714	0.1527	0.1506
5	0.1537	0.1779	0.1593	0.1578

Çizelge A-3 Hidroksiapatit varlığında mikrokrsitalin selülozun sefazolin sodyum salımına etkisi çalışmasına ait absorbans değerleri (devam)

Zaman (saat)	Absorbans (A) – 270nm			
	Beher 1 (Formül 1)	Beher 2 (Formül 1)	Vessel 3 (Formül 2)	Vessel 4 (Formül 2)
5.5	0.16	0.184	0.1658	0.165
6	0.1662	0.1899	0.1722	0.1719
6.5	0.172	0.1957	0.1788	0.1786
7	0.1779	0.2018	0.1855	0.1853
7.5	0.1834	0.2071	0.1921	0.1917
8	0.1886	0.2121	0.1984	0.1979
8.5	0.1938	0.2175	0.2052	0.2042
9	0.1993	0.2232	0.2118	0.2104
9.5	0.2046	0.2283	0.218	0.2162
10	0.2086	0.2326	0.2247	0.2216
10.5	0.2137	0.2378	0.2312	0.2275
11	0.2182	0.2423	0.2374	0.2329
11.5	0.2225	0.2462	0.2437	0.2377
12	0.227	0.2507	0.25	0.2429
12.5	0.2316	0.2555	0.2561	0.2482
13	0.2355	0.2594	0.2614	0.2528
13.5	0.2396	0.2626	0.2675	0.2573
14	0.2432	0.2666	0.2731	0.2631
14.5	0.2472	0.2707	0.2786	0.2664
15	0.2509	0.2745	0.2837	0.2705
15.5	0.2545	0.2777	0.2888	0.2745
16	0.2574	0.28	0.2942	0.2778
16.5	0.2605	0.2832	0.2986	0.2813
17	0.264	0.2867	0.3037	0.2852
17.5	0.2672	0.2899	0.3082	0.2886
18	0.2702	0.2926	0.3123	0.292
18.5	0.2728	0.2945	0.3164	0.2947
19	0.2754	0.2969	0.3206	0.2976

Çizelge A-3 Hidroksiapatit varlığında mikrokrsitalin selülozun sefazolin sodyum salımına etkisi çalışmasına ait absorbans değerleri (devam)

Zaman (saat)	Absorbans (A) – 270nm			
	Beher 1 (Formül 1)	Beher 2 (Formül 1)	Vessel 3 (Formül 2)	Vessel 4 (Formül 2)
19.5	0.2782	0.2994	0.3242	0.3005
20	0.2812	0.3022	0.328	0.3037
20.5	0.2842	0.3049	0.3322	0.3069

Çizelge A-4 Hidroksiapatit varlığında mikrokrsitalin selülozun sefazolin sodyum salımına etkisi çalışmasına ait konsantrasyon değerleri

Zaman (saat)	Konsantrasyon (mg/ml)					
	Formül-1 (Ort.)	Formül-2 (Ort.)	Beher 1 (Formül 1)	Beher 2 (Formül 1)	Vessel 3 (Formül 2)	Vessel 4 (Formül 2)
0	0.002523	0.0021125	0.001911	0.003134	0.002363	0.001862
0.5	0.00262	0.0022366	0.002028	0.003213	0.002479	0.001994
1	0.002824	0.0024511	0.002265	0.003382	0.00266	0.002242
1.5	0.003046	0.0026938	0.002513	0.003578	0.002871	0.002517
2	0.003299	0.0029646	0.002788	0.003811	0.003104	0.002825
2.5	0.003561	0.0032355	0.003062	0.004059	0.003348	0.003123
3	0.003817	0.0034876	0.00333	0.004304	0.003585	0.00339
3.5	0.004069	0.0037472	0.003597	0.004541	0.003826	0.003668
4	0.004321	0.0040105	0.003856	0.004786	0.004071	0.00395
4.5	0.004562	0.0042758	0.004105	0.005019	0.004315	0.004236
5	0.004808	0.0045354	0.004353	0.005263	0.004564	0.004507
5.5	0.005041	0.0047931	0.00459	0.005493	0.004808	0.004778
6	0.005269	0.0050433	0.004823	0.005715	0.005049	0.005038
6.5	0.005487	0.0052935	0.005041	0.005933	0.005297	0.00529
7	0.005713	0.0055455	0.005263	0.006163	0.005549	0.005542
7.5	0.005916	0.0057901	0.00547	0.006362	0.005798	0.005783
8	0.006108	0.0060252	0.005666	0.00655	0.006035	0.006016
8.5	0.006307	0.0062716	0.005862	0.006753	0.00629	0.006253
9	0.006518	0.0065124	0.006068	0.006968	0.006539	0.006486
9.5	0.006714	0.0067381	0.006268	0.00716	0.006772	0.006704
10	0.00687	0.0069658	0.006418	0.007321	0.007024	0.006907
10.5	0.007064	0.007199	0.00661	0.007517	0.007269	0.007129
11	0.007233	0.0074172	0.00678	0.007686	0.007502	0.007333
11.5	0.007387	0.007626	0.006941	0.007833	0.007739	0.007513
12	0.007556	0.0078424	0.007111	0.008002	0.007976	0.007709
12.5	0.007733	0.0080568	0.007284	0.008183	0.008205	0.007908
13	0.00788	0.008243	0.00743	0.00833	0.008405	0.008081
13.5	0.008017	0.0084424	0.007585	0.00845	0.008634	0.008251

Çizelge A-4 Hidroksiapatit varlığında mikrokrsitalin selülozun sefazolin sodyum salımına etkisi çalışmasına ait konsantrasyon değerleri (devam)

Zaman (saat)	Konsantrasyon (mg/ml)					
	Formül-1 (Ort.)	Formül-2 (Ort.)	Beher 1 (Formül 1)	Beher 2 (Formül 1)	Vessel 3 (Formül 2)	Vessel 4 (Formül 2)
14	0.00816	0.0086569	0.00772	0.0086	0.008845	0.008469
14.5	0.008313	0.0088224	0.007871	0.008755	0.009052	0.008593
15	0.008454	0.0089955	0.00801	0.008898	0.009244	0.008747
15.5	0.008582	0.0091667	0.008145	0.009018	0.009436	0.008898
16	0.008679	0.0093303	0.008254	0.009105	0.009639	0.009022
16.5	0.008798	0.0094789	0.008371	0.009225	0.009804	0.009153
17	0.00893	0.0096482	0.008503	0.009357	0.009996	0.0093
17.5	0.00905	0.0097968	0.008623	0.009477	0.010166	0.009428
18	0.009157	0.0099379	0.008736	0.009579	0.01032	0.009556
18.5	0.009242	0.0100658	0.008834	0.00965	0.010474	0.009658
19	0.009336	0.0101994	0.008932	0.00974	0.010632	0.009767
19.5	0.009436	0.0103217	0.009037	0.009834	0.010767	0.009876
20	0.009545	0.0104533	0.00915	0.00994	0.01091	0.009996
20.5	0.009652	0.0105926	0.009263	0.010041	0.011068	0.010117

Çizelge A-5 Kuru ve yaş granülasyon yöntemiyle üretilen, HPMC K4M kullanılan çalışmaya ait absorbans değerleri

Zaman (dakika)	Absorbans (A) – 270nm			
	Kuru Granülasyon (120 N)	Kuru Granülasyon (220 N)	Yaş Granülasyon (120 N)	Yaş Granülasyon (220 N)
1	0.0913	0.1155	0.0848	0.0935
5	0.1061	0.1226	0.0949	0.1026
30	0.2586	0.1473	0.2128	0.1287
60	0.2727	0.1764	0.2685	0.1585
90	0.2801	0.2142	0.2751	0.2056
120	0.2835	0.2422	0.276	0.2337
150	0.2793	0.2519	0.2734	0.2491
180	0.2798	0.2654	0.2744	0.2617

Çizelge A-6 Kuru ve yaş granülasyon yöntemiyle üretilen, HPMC K4M kullanılan çalışmaya ait konsantrasyon değerleri

Zaman (dakika)	Konsantrasyon (mg/ml)			
	Kuru Granülasyon (120 N)	Kuru Granülasyon (220 N)	Yaş Granülasyon (120 N)	Yaş Granülasyon (220 N)
1	0.0020	0.0029	0.0018	0.0021
5	0.0026	0.0032	0.0021	0.0024
30	0.0083	0.0041	0.0066	0.0034
60	0.0088	0.0052	0.0087	0.0045
90	0.0091	0.0066	0.0089	0.0063
120	0.0092	0.0077	0.0090	0.0074
150	0.0091	0.0080	0.0089	0.0079
180	0.0091	0.0086	0.0089	0.0084

Çizelge A-7 Salım kontrol ajanının miktarı arttırılarak ve kuru/ıslak granülasyon yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait absorabans değerleri

Zaman (dakika)	Absorbans (A) – 270nm	
	Yaş Granülasyon (220 N)	Kuru Granülasyon (220 N)
30	0.1289	0.1131
60	0.15035	0.13325
90	0.16635	0.1503
120	0.1798	0.1643
150	0.19135	0.1759
180	0.2016	0.18635
210	0.21075	0.1957
240	0.2192	0.2043
270	0.2268	0.21185
300	0.2337	0.21895
330	0.24005	0.2251
360	0.2456	0.231
390	0.25075	0.2359
420	0.2554	0.2399
450	0.2593	0.24385

Çizelge A-7 Salım kontrol ajanının miktarı arttırılarak ve kuru/ıslak granülasyon yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait absorabans değerleri (devam)

480	0.2632	0.24795
510	0.2668	0.25125
540	0.2699	0.25425
570	0.27285	0.257

Çizelge A-8 Salım kontrol ajanının miktarı arttırılarak ve kuru/ıslak granülasyon yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait konsantrasyon değerleri

Zaman (dakika)	Konsantrasyon (mg/ml)	
	Yaş Granülasyon (220 N)	Kuru Granülasyon (220 N)
30	0.003	0.003
60	0.004	0.004
90	0.005	0.004
120	0.005	0.005
150	0.006	0.005
180	0.006	0.006
210	0.007	0.006
240	0.007	0.006
270	0.007	0.007
300	0.007	0.007
330	0.008	0.007
360	0.008	0.007
390	0.008	0.008
420	0.008	0.008
450	0.008	0.008
480	0.009	0.008
510	0.009	0.008
540	0.009	0.008
570	0.00891	0.00831

Çizelge A-9 Farklı salım polimerleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait absorbans değerleri

Zaman (dakika)	Absorbans (A) – 270nm		
	HPMC K4M	HPMC K100M	HPC-H
30	0.1289	0.1285	0.1805
60	0.1476	0.1486	0.2399
90	0.1658	0.1644	0.2622
120	0.1799	0.1779	0.2768
150	0.1913	0.1894	0.2859
180	0.2019	0.1995	0.2919
210	0.2115	0.209	0.2962
240	0.2199	0.2175	0.2991
270	0.2275	0.2254	0.3008
300	0.2349	0.2325	0.3017
330	0.2414	0.2391	0.3022
360	0.2473	0.2451	0.3025
390	0.2519	0.2502	0.3023
420	0.2571	0.2548	0.3016
450	0.2612	0.2584	0.3015
480	0.2644	0.2617	0.301
510	0.2675	0.2643	0.3004
540	0.2699	0.2666	0.2999
570	0.2717	0.2687	0.2991
600	0.2734	0.2701	0.2986

Çizelge A-10 Farklı salım polimerleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait konsantrasyon değerleri

Zaman (dakika)	Konsantrasyon (mg/ml)		
	HPMC K4M	HPMC K100M	HPC-H
30	0.0034	0.0034	0.0054
60	0.0041	0.0042	0.0076
90	0.0048	0.0048	0.0084
120	0.0053	0.0053	0.0090
150	0.0058	0.0057	0.0093

Çizelge A-10 Farklı salım polimerleri kullanılarak yapılan çalışmaya ait konsantrasyon değerleri (devam)

180	0.0062	0.0061	0.0095
210	0.0065	0.0064	0.0097
240	0.0068	0.0068	0.0098
270	0.0071	0.0070	0.0099
300	0.0074	0.0073	0.0099
330	0.0077	0.0076	0.0099
360	0.0079	0.0078	0.0099
390	0.0080	0.0080	0.0099
420	0.0082	0.0082	0.0099
450	0.0084	0.0083	0.0099
480	0.0085	0.0084	0.0099
510	0.0086	0.0085	0.0099
540	0.0087	0.0086	0.0099
570	0.0088	0.0087	0.0098
600	0.0089	0.0087	0.0098

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ayşegül AKTAŞ

Doğum Tarihi ve Yeri :06.08.1985 İzmir

Yabancı Dili :İngilizce, Almanca

E-posta :aysegulaktas@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kimya Mühendisliği	Yeditepe Üniversitesi	2009
Lise	Fen Bilimleri	Bornova Anadolu Lisesi	2004

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2018 - Halen	Sanofi	Teknoloji Transferi Lideri
2016 - 2018	Pfizer	Teknoloji Transferi Uzmanı
2010 - 2016	Deva Holding A.Ş.	Arge Farmasötik Teknoloji Kıdemli Uzmanı